FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges-Émile THAIS

Né le 3 janvier 1885, à Paris
Chevalier de la Légion d'honneur
Décoré de la Croix de Guerre, de la Croix du Combattant
et de la Croix du Combattant Volontaire
Médaillé de Verdun
Médecin légiste de la Faculté de Paris
Diplômé de Psychiatrie, d'Hygiène industrielle
et de Médecine du Travail

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ DE L'INSULINE PAR LA VOIE DIGESTIVE

Président : M. BAUDOUIN, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1937

LAENNEC LIBRARY

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER. CARNOT. CLERC. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO. GOSSET. GRÉGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE. MULON. OLIVIER. VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (H.)	Pathologie médicale.
BERNARD (E.)	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (G.)	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

88836

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM. ALAJOUANINE. AUBERTIN. BRULÉ. CHABROL. CHIRAY. DONZELOT. DUVOIR. LIAN. VALLERY-RADOT (Pasteur). SÉZARY.	Clinique médicale.
MM. BASSET. BROCQ. CADENAT. GATELLIER. HEITZ-BOYER. MOURE. QUENU. SCHWARTZ. VELTER.	Clinique chirurgicale.
MM. ÉCALLE. LE LORIER. LÉVY-SOLAL. METZGER.	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé.....	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Parvenu à la fin de nos études médicales, nous ne saurions faillir à cette coutume, qui est aujourd'hui pour nous le plus doux des devoirs et qui veut qu'on inscrive, au seuil de sa thèse, les noms de ceux qui nous ont encouragé, guidé et instruit.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES ENFANTS, JACQUELINE ET GÉRARD

En gage de tendre affection et comme exemple d'entreprendre à tout âge.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. M. BAUDOUIN

Officier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur de nous compter parmi ses élèves et accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour son appui et sa bienveillance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Qui voulurent bien m'accueillir comme stagiaire.

(Ordre chronologique).

M. LE PROFESSEUR P. CARNOT

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. LE PROFESSEUR H. HARTMANN

Commandeur de la Légion d'honneur
Président de l'Académie de Médecine

M. LE PROFESSEUR A. CLERC

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. LE DOCTEUR P. LAUNAY

Officier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR P. MATHIEU

Officier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR H. GRENET

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR G. PICOT

Officier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR G. GUILLAIN

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. le Professeur H. GOUGEROT

Officier de la Légion d'honneur

M. le Professeur agrégé A. SÉZARY

Officier de la Légion d'honneur

M. le Professeur A. LEMIERRE

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. le Professeur agrégé M. METZGER

Chevalier de la Légion d'honneur

M. le Professeur H. CLAUDE

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. le Professeur F. LEMAITRE

Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. le Professeur C. MARION

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. le Professeur F. TERRIEN

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE ET CAMARADE DE LYCÉE

M. le Docteur René A. GUTMANN

Chevalier de la Légion d'honneur
Médecin des Hôpitaux

Qui voulut bien m'accueillir à sa consultation de médecine de l'Hôtel-Dieu ; qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HÔPITAUX
ET A L'INSTITUT MÉDICO-LÉGAL

M. LE PROFESSEUR F. LEGUEU
Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. LE PROFESSEUR A. COUVELAIRE
Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. LACOMME
Accoucheur des Hôpitaux

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. SÉNÈQUE
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR H. VIGNES
Officier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR G. BEAUGEARD
Assistant des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR E. AZERAD
Médecin des Hôpitaux

M. LE PROFESSEUR V. BALTHAZARD
Officier de la Légion d'honneur
Ex-Doyen de la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DUVOIR
Officier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. PIÉDELIÈVRE
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR F. DERVIEUX
Chevalier de la Légion d'honneur
In memoriam.

M. LE PROFESSEUR R. FABRE
De la Faculté de Pharmacie
Chevalier de la Légion d'honneur

Au Docteur A. MORIN

Médecin de l'Assistance publique

Qui voulut bien me permettre d'étudier dans son dispensaire.

Aux Docteurs W. FORNET et E. CHRISTENSEN

Avec toute ma reconnaissance pour m'avoir pendant dix ans soutenu de leurs encouragements et de leurs conseils.

A Monsieur A. PLEDEL

Pharmacien. Ingénieur-Chimiste

En souvenir amical des travaux et recherches de laboratoire poursuivis en commun.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'EFFICACITÉ DE L'INSULINE
PAR LA VOIE DIGESTIVE

INTRODUCTION

Depuis qu'en 1921 Banting et Best ont isolé l'Insuline dans le laboratoire de leur professeur Mac Leod à Toronto, et que Collip a suffisamment purifié leur extrait pour qu'il puisse être injecté sans choc sous la peau ou dans les veines, la conviction s'est établie que cette hormone serait inefficace si on l'administrait *per os*. Il nous a paru intéressant d'étudier le bien-fondé de cette opinion et de rechercher si, moyennant certaines précautions, cette précieuse hormone introduite dans la voie digestive, ne pourrait pas être utilisée par l'organisme.

Nous tenons à faire ici une déclaration liminaire : notre but n'a pas été de faire une étude de la thérapeutique du diabète, ni de toute autre affection justiciable de l'Insuline, en donnant celle-ci par la bouche. Notre intention a été simplement de rechercher si l'on ne pourrait pas faire pour l'Insuline, *mutatis mutandis*, ce que les travaux de Lesne, L. Dreyfus, L. Vincent, H. R. Harrower, confirmés par les Professeurs Achard et Sergent, ont fait pour l'adrénaline, qui eut longtemps elle aussi la réputation de ne pouvoir être utilisée médicalement que par les voies sous-cutanée ou intra-veineuse.

Notre espoir ce faisant serait de répondre au vœu implicite du Professeur Marcel Labbé qui écrivait déjà en 1926, dans

des pages où il étudiait les incidents et accidents qui peuvent se produire au cours d'un traitement par l'Insuline : « Jusqu'à présent force est donc de se résigner aux injections sous cutanées. »

Après avoir recherché quelles ont été dans le passé les conceptions d'une insulinothérapie par la voie digestive, nous avons étudié si l'on pouvait apporter à l'appui de cette manière de voir des preuves :

a) physiques,
b) chimiques,
c) biologiques,
d) cliniques.

C'est ainsi que nous avons été conduit à répartir notre travail dans les six chapitres qui suivent, dont le premier est consacré à l'étude historique de la question et le second aux précautions pharmacologiques à prendre, afin d'empêcher l'Insuline d'être soit inactivée, soit détruite durant son transit dans la partie du tube digestif, dangereuse pour elle : l'estomac et le duodénum.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'absorption des médicaments par la voie buccale étant tellement commode et en quelque sorte instinctive, et l'organothérapie étant aussi vieille que la médecine, l'on comprend facilement que les médecins de l'antiquité aient fait absorber à leurs patients, à défaut d'extraits organiques qu'ils ne savaient pas préparer, les organes eux-mêmes, cuits ou crus. N'en sourions pas, les modernes font encore de même : l'absorption de foie de veau cru dans la méthode de WHIPPLE est d'hier.

En ce qui concerne la glande qui nous intéresse et son produit l'Insuline, nous voyons qu'en Angleterre l'ingestion de pancréas ou « sweet bread » est une très ancienne médication populaire pour le traitement du diabète ; on l'emploie encore actuellement dans quelques contrées. Les pancréas crus, coupés en tranches minces, sont assaisonnés de sel, de poivre et d'oignons.

Dans la littérature, nous trouvons qu'il y a près de cinquante ans qu'un médecin a pour la première fois systématiquement donné du pancréas par la bouche avec succès.

C'est ROBERTSON YOUNG qui, encouragé par les résultats favorables obtenus dans le traitement du myxœdème par l'ingestion de glandes thyroïdes, prescrivit l'ingestion de pancréas crus dans le traitement du diabète ; dans sa thèse de doctorat, soutenue devant l'Université de Glasgow, il a énuméré tous

les cas où cette méthode simple avait fait disparaître la glycosurie et les symptômes cliniques de ses malades, leur restituant ainsi leur capacité de travail antérieure.

Toutefois, sans remonter au delà de 1889, année où Mehring et Minkowski montrèrent que l'ablation du pancréas détermine chez le chien une glycosurie expérimentale, et de 1893, année où Laguesse rapporta la sécrétion interne du pancréas aux îlots découverts dès 1869 par Langerhans, nous voyons que de nombreux auteurs ont essayé avec des résultats divers d'administrer la substance hypoglycémiante inconnue à leurs malades par la bouche. Evidemment jusqu'en 1922, la plupart de leurs travaux furent accomplis avec la glande totale, soit crue, soit cuite.

1893. — Nous citerons, l'année même de la découverte de Laguesse (1893) : Wood, qui avec un extrait pancréatique aqueux simple vit la glycosurie diminuer chez un malade et augmenter chez un autre. Notons en passant que ce dernier résultat, s'il n'a pas répondu au désir du médecin traitant son malade, ne prouve pas, au contraire, l'inactivité du médicament ; nous exposerons plus loin nos idées sur cette action inverse.

Hale White obtint le même balancement d'un cas positif et d'un cas négatif après ingestion de pancréas cru.

Sibley abaissa la glycosurie d'un diabétique auquel il avait fait manger du pancréas de veau cuit.

Le même Sibley, avec Mackensie fit prendre à des diabétiques du suc pancréatique obtenu par expression simple de la glande ; ces auteurs obtinrent ainsi des améliorations de l'état général avec une influence légèrement favorable sur la glycosurie.

1894. — En 1894, Goldscheider essaya sans résultat de donner de la poudre de pancréas mise en tablettes kératinisées ; cette méthode fut reprise plus tard par d'autres avec plus de succès.

1895. — En 1895, Ausset abaissa la glycosurie d'un diabétique de 38 gr. à 4 gr. par ingestion de pancréas de veau cuit et obtint un résultat analogue chez le chien dépancréaté, ce qui confirmait la communication de Sibley deux ans auparavant.

1896. — En 1896, Vanni et Burzagli rendirent compte de leurs succès obtenus en faisant manger du pancrés à des diabétiques : ceux-ci pendant cinq semaines en prenaient chaque jour de 20 gr. à 70 gr., ce qui amena la disparition de la glycosurie, une amélioration évidente de la polyphagie et de la polydypsie, ainsi qu'une sensation de mieux être et une augmentation de poids.Ces résultats furent confirmés par Ausset, Bormann, Dunn, Kelly, Lawritzen, Mosse, Sibley et bien d'autres.

C'est en 1896 également que se produisit le cas typique et tragique que rapporte l'auteur américain Cowless : il avait tiré du coma un de ses jeunes malades diabétiques et pendant des mois lui avait fait prendre chaque jour six pancréas crus ; le malade avait si bien amélioré son état qu'il avait pu reprendre son travail. Malheureusement, il arriva une fois qu'une des glandes ne fut pas d'une fraîcheur absolue, et le jeune homme en contracta un tel dégoût qu'à partir de ce moment il éprouva une répugnance insurmontable pour le pancréas cru ; les anciens symptômes de diabète reparurent, le malade périclita rapidement et mourut dans le coma.

1897. — En 1897, Torup étudiant sur des chiens dépancréatés, réussit à faire à son gré croître ou décroître leur glycosurie en leur introduisant dans l'intestin une infusion alcaline de pancréas. Il put aussi arrêter l'amaigrissement de ses sujets et même obtenir une augmentation de poids chez quelques-uns. Ces expériences furent confirmées par Scott en 1912, qui employa un extrait acide, et par Paulesco en 1922, qui avait des extraits pancréatiques neutres à sa disposition. Zuelzer obtint les mêmes résultats avec un extrait pancréa-

tique libéré de toute albumine par des précipitations alcooliques successives.

C'est en 1897 également que Von Thesen opérant sur l'homme donna par la bouche à ses diabétiques un extrait de pancréas glycériné qui, quoique son activité fut réellement efficace, dut être abandonné à cause du dégoût qu'en ressentirent rapidement les malades. Crofton plus tard évita cet écueil en chauffant pendant trois heures à 80° centigrades le jus de pancréas de porc obtenu par expression et en lui ajoutant ensuite 25 % de son poids de glycérine.

1898. — Quoiqu'en 1898, Blumenthal ait émi l'opiniou, reprise par Crofton en 1910, par Scott en 1911 et depuis par de nombreux auteurs, que la substance antidiabétique sécrétée par le pancréas est détruite par les ferments protéolytiques, l'on continue à trouver des expérimentateurs, et non des moindres, qui cherchent à faire prendre le pancréas, ou son extrait, par la voie buccale.

1903. — En 1903, Laffite, par ingestion de pancréas cru très frais continuée pendant deux mois fit disparaître le glycosurie chez deux diabétiques.

1905. — En 1905, au cours d'expériences reprises en 1907, Sandmeyer, Pflüger, Lüthje, Langfeldt obtinrent chez des chiens dépancréatés une amélioration de la glycosurie en faisant ingérer à leurs animaux de 100 à 200 gr. par jour de pancréas bouillis.

1906. — En 1906, Rennie et Fraser traitèrent avec des pancréas crus cinq diabétiques qu'ils suivirent et surveillèrent très exactement en clinique : ils leur firent prendre la partie du pancréas à sécrétion interne qui est isolée chez les poissons téléostéens (en fait ils utilisèrent le *Sophius piscatorius*). Ils vérifièrent ainsi la théorie émise treize années plus tôt par Laguesse, car leurs succès furent indubitables : leurs patients qui chaque jour mangèrent de 1 gr. 5 à 6 gr. de tissus langerhansien réagirent tous, soit par une diminution sensible, soit

par la disparition complète de la glycosurie et des autres symptômes diabétiques.

1910. — En 1910, avec des extraits secs administrés par la bouche, Gilbert, Weil, Carnot, Lereboullet ont observé dans certains cas de diabète une diminution notable de la glycosurie et une augmentation importante dans d'autres cas, qui parurent être améliorés par l'opothérapie hépatique. C'est à la suite de ces faits que ces maîtres proposèrent de faire par l'opothérapie un « opodiagnostic ».

1914. — En 1914 et 1915, Kleiner et Meltzer ont pu garder en vie des chiens dépancréatés en leur donnant à manger des pancréas crus et hachés.

1916. — En 1916, Murlin et Kramer par ingestion d'un extrait pancréatique alcalinisé par de la soude à 0,05 de normalité, ont observé chez le chien dépancréaté une augmentation du quotient respiratoire et du métabolisme basal. Le même Murlin répétant ses expériences avec Clough, Gibbs et Stokes observa de nouveau l'augmentation du quotient respiratoire deux à quatre heures après l'introduction d'extrait pancréatique dans l'estomac de chiens dépancréatés ; l'activité lui parut être le vingtième de celle qui est obtenue par voie parentérale. La même année, ces mêmes auteurs firent d'autres recherches particulièrement remarquables, car ils se servirent d'extrait de pancréas cuits, et ils obtinrent quand même chez des chiens dépancréatés une disparition du sucre urinaire en moins de deux heures.

1917. — En 1917, Berkeley pour éviter à son extrait pancréatique le contact des sucs digestifs, usa d'un artifice pharmaceutique : il mit 0 gr. 02 de son extrait avec 0 gr. 06 de bicarbonate de soude dans des capsules de gélatine ; avec ces capsules il traita cinquante diabétiques à la « Municipal Samaritan Polyclinic » de New-York. Chez tous ses malades se produisit, en moins de 24 heures, une diminution considérable du sucre

urinaire et plus tard, sauf une seule exception, celle qui confirme la règle, la disparition totale de la glycosurie.

1920. — En 1920, Wallis travaillant sans connaître Berkeley réussit à obtenir un extrait acide de pancréas sous forme de poudre brun foncé. Trois grammes de cette poudre par jour administrée dans des capsules de gélatine suffirent à faire disparaître les signes cardinaux du diabète. Quatre des malades ainsi traités étaient des diabétiques graves avec gangrène et en imminence de coma. Après quelques jours de traitement on put les opérer et les sauver. Raven en 1923 confirma ces faits et il obtint les mêmes résultats favorables avec la même préparation.

1921. — C'est l'année mémorable qui vit la naissance de l'Insuline. F. G. Banting et C. H. Best, du Département de Physiologie de l'Université de Torento, y faisaient des recherches pour isoler « le principe actif de la sécrétion interne du pancréas ». Leurs expériences princeps eurent lieu du 13 novembre au 19 décembre 1921. C'est à ce moment qu'ils isolèrent l'Insuline du pancréas de fœtus de bovidés âgés de cinq mois et qu'ils prouvèrent « le pouvoir de leur extrait « de réduire de façon notable la glycémie et la glycosurie des « 24 heures chez des chiens dépancréatés ». Banting et Best publièrent ce succès incontestable et incontesté l'année suivante dans *The Journal of Laboratory and Chimical Medicine.*

De cette communication, nous traduisons littéralement ce qui suit : « le chien n° 33 fut dépancréaté le 18 novembre 1921 ; « 21 heures après l'opération le 19 novembre à 10 heures du « matin, le taux du sucre sanguin était de 0,33 % ; on lui « administra en injection intraveineuse 10 centimètres cubes « d'extrait filtré et une heure plus tard la glycémie était de « 0,17 %...

« A 10 heures du matin, le 3 décembre après 18 heures de « jeûne, le taux du sucre sanguin était de 0,28 %, lorsque l'on « donna par une sonde gastrique 10 centimètres cubes d'extrait

« afin de voir si le principe actif de cet extrait pouvait être « absorbé au travers de la muqueuse gastrique. A 2 heures de « l'après-midi, la glycémie était de 0,23 %... »

Ce chien fut tué 70 jours après sa pancréatectomie, le 27 janvier 1922, avec une dose massive de chloroforme, afin de procéder à des vérifications nécropsiques ; la pancréatectomie n'avait laissé aucun tissu pancréatique et il n'y avait pas de pancréas surnuméraire.

« Le 8 décembre 1921, le chien n° 35 fut totalement pancréa- « tectomisé ; l'animal se remit bien de l'opération. Le 11 dé- « cembre on lui injecta 6 centimètres cubes d'un extrait pré- « paré avec son propre pancréas de la façon suivante : tout le « pancréas aussitôt après l'ablation fut coupé en petits mor- « ceaux qui furent mis dans de l'alcool à 95°, acidifié avec « 0,2 % d'HCl. On laissa reposer la macération jusqu'au « 10 décembre, où elle fut filtrée, et le filtrat évaporé à sec « dans un courant d'air chaud. Le 11 décembre le résidu sec, « semblable à de la résine, fut émulsionné dans 25 centimètres « cubes de solution de Ringer ; on en injecta 6 centimètres « cubes dans une veine à 10 heures du matin. La glycémie « tomba de 0,46 à 0,18 % en trois heures.

« Le 12 décembre à 3 heures de l'après-midi, l'on fit un « extrait à partir d'un pancréas de vache de la manière décrite « ci-dessus et l'estomac du chien étant vide, l'on y introduisit « 20 centimètres cubes d'extrait avec une sonde gastrique. « La glycémie tomba de 0,41 à 3 heures de l'après-midi à « 0,28 à 7 heures du soir. A 9 heures du soir, 10 centimètres « cubes du même extrait furent injectés en intraveineuse, « le sucre sanguin tomba de 0,28 à 7 heures du soir à 0,11 à « minuit...

« Le 16 décembre à 9 heures du matin 10 centimètres cubes « d'extrait concentré de pancréas de fœtus de veau furent « donnés *per os*. Le sucre sanguin baissa légèrement de 0,38 « à 0,35 %. Le 19 décembre l'animal fut tué au chloroforme. »

Comme complément de la relation de ces belles expériences nous reproduisons le tableau des opérations et le graphique (Chart. 2) des auteurs canadiens :

Dates	Opérations	Sucre	
		Urine	Sang
1921			
18 nov.	Ablation du pancréas du chien N° 33	17 g. 5	0,33 %
1er déc.		14 g. 8	
2 déc.	Jeûne	10 g. 9	
3 déc.	Jeûne		0,28 %
	Absorption de 10 cmc. d'extrait pancréatique par sonde gastrique		0,23 %
4 déc.		4 g. 9	
5 déc.		8 g.4	
6 déc.		15 g. 7	
8 déc.	Ablation du pancréas du chien N° 35		
11 déc.		22 g. 9	0,46 %
12 déc.		24 g. 6	0,41 %
	Absorption de 10 cmc. d'extrait pancréatique par sonde gastrique	6 g. 8	0,28 %

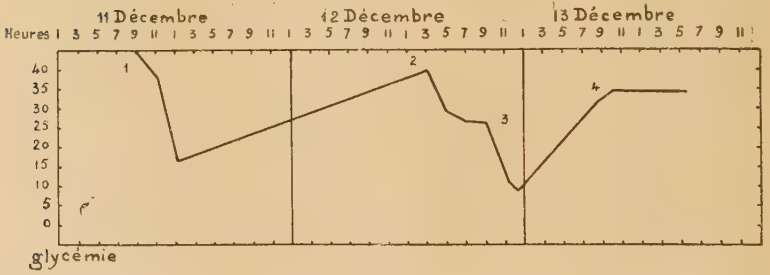


Chart 2. — (1) 6 cc. d'extrait total de pancréas de chien par voie intra-veineuse.
(2) 10 cc. d'extrait total de pancréas de vache par voie stomacale.
(3) 10 cc. d'extrait total de pancréas de vache par voie intra-veineuse.
(4) 10 cc. d'extrait de foie par voie intra-veineuse.

C'est après ces expériences que Banting et Best appelèrent leur extrait pancréatique « Insuline » d'après le nom créé en 1909 par J. de Meyer à l'Institut Solway, de Bruxelles, et c'est dans ce sens que nous l'employons.

Depuis, étant donné qu'il a toujours été impossible de donner de l'Insuline une définition précise et scientifiquement

exacte, l'habitude a ratifié ce qu'écrivait Hedon : « d'une façon générale on peut considérer comme pure l'Insuline qui est douée d'une activité hypoglycémiante à raison de quelques milligrammes ou de fractions de milligrammes par kilogramme d'animal d'épreuve ». Actuellement cette limite a été considérablement baissée et le poids de l'étalon international vient d'être diminué en 1936.

1922. — Après Banting et Best, d'autres chercheurs continuèrent l'étude de l'absorption de l'Insuline *per os*, et nous trouvons en 1922 Fornet qui d'abord seul, puis en collaboration avec E. Christensen prépara pour la voie buccale des pilules à base d'Insuline, avec de la bile comme excipient. Ces auteurs communiquèrent leurs résultats dans différentes publications échelonnées de 1926 à 1930. Ces résultats favorables furent confirmés plus tard par les travaux de Petit de la Villéon et Boyer à Paris (1926), Mœwes à Berlin (1927), Miralbel à Barcelone (1928), Rubino et Collazo à Montevideo (1928), Vogt à Tubinge (1928), Katsube à Tokio (1929), Freud à Vienne (1929), Knorr à Budapest (1929).

1923. — En 1923, plusieurs chercheurs s'attaquèrent au problème de l'Insulinothérapie orale :

Torrey employa un simple moyen mécanique pour éliminer la majeure partie des sucs digestifs : une sonde duodénale lui permit de montrer que chaque centimètre cube de son extrait aqueux spécial de pancréas produisait une diminution de la glycémie de 0,023 %.

Cesare Serono de son côté a fait un suc pancréatique glycériné qu'il administra par la bouche à des diabétiques ou à des animaux dépancréatés avec de bons résultats. Coleschi, dans la clinique Bacceli, a utilisé cet extrait glycériné chez deux diabétiques graves et a observé une diminution de la glycosurie.

La même année, Raven confirma les résultats obtenus par Wallis dès 1920.

Winter de son côté employa une méthode ingénieuse et inédite pour étudier les effets de l'Insuline administrée oralement : il accoutuma des lapins à prendre quotidiennement 4 à 5 centimètres cubes d'alcool dans de l'eau, puis il ajouta à l'eau 3 mgr. 6 d'Insuline ; il obtint ainsi une baisse de la glycémie de 0,04 % et même des convulsions hypoglycémiques qu'il fit cesser par absorption de sucre.

Fischer, dont les travaux sur cette question s'étendent de 1923 à 1924, après avoir dépancréaté des chiens et leur avoir abouché une fistule de Thiry dans l'appendice, leur introduisit par cette voie de l'Insuline dans l'intestin ; il obtint ainsi une baisse rapide de leur glycémie. Cette réaction cependant fut de courte durée et notre auteur retrouva la plus grande partie de son Insuline dans l'urine de ses chiens.

1924. — En 1924, Salen écarta l'action des ferments digestifs sur l'Insuline en triturant quatre tablettes contenant chacune une unité d'Insuline avec trente centimètres cubes d'huile d'olive ; il donna ce mélange par la bouche à des diabétiques et obtint les quatre fois une sensible diminution de la glycémie, variable selon les patients, et qui ne se manifestait que quatre heures après l'absorption. Cet auteur avait tout d'abord cru à un échec, ayant arrêté ses observations trois heures seulement après l'ingestion ; après quatre heures il obtint une diminution de la glycémie allant selon les sujets de 0,196 à 0,141 %.

La même année Maxwell, Blatherwick et Sansum obtinrent des convulsions hypoglycémiques chez des lapins après administration orale d'extraits pancréatiques préparés selon diverses méthodes ; dès 1923 Torrey, cité plus haut, avait obtenu les mêmes résultats quoiqu'il eut chauffé ses extraits pancréatiques pendant 5 minutes à 75° centigrades.

Harrower rapporta des résultats semblables : son extrait alcoolique de pancréas donné *per os* à neuf diabétiques produisit chez tous une sensible diminution de la glycémie, de

0,221 à 0,186 %. Avec cet extrait alcoolique de pancréas administré *per os* à 14 lapins il obtint en moins d'une heure et demie une diminution moyenne de la glycémie oscillant entre 0,146 et 0,098 %.

Plusieurs autres auteurs, Murlin, Sutter, Allen et Piper employèrent aussi la méthode de la sonde duodénale chez des diabétiques, auxquels ils donnèrent ainsi des extraits pancréatiques acidifiés avec 0,1 % d'acide chlorhydrique ; ils obtinrent dans tous les cas une diminution du sucre sanguin et du sucre urinaire. Les mêmes chercheurs allèrent plus loin et préparèrent des tablettes kératinisées de poudre d'Insuline ; ces tablettes produisirent un effet antidiabétique semblable à celui obtenu avec la sonde duodénale.

Enfin, toujours en 1921, Piazza rapporta avoir pu extraire du pancréas une Insuline non toxique par un procédé tout à fait différent de celui de l'école de Toronto ; son Insuline a toutes les caractéristiques de la canadienne : elle abaisse le taux du sucre sanguin, elle est précipitée par l'alcool éthylique et l'acide picrique, elle est adsorbée par le kaolin et le noir animal. Elle en diffère cependant par un point essentiel : on peut la faire bouillir sans l'altérer et sa solution peut être stérilisée à l'autoclave sans en altérer l'efficacité. Cette Insuline est efficace *per os* et cette efficacité, quoique lente à se manifester, est plus durable que celle de l'Insuline injectée. En outre, selon Piazza, sa principale qualité est de ne jamais provoquer de manifestations d'hypoglycémie à n'importe quelle dose, si élevées soient-elles. A ce sujet, Piazza expose des idées personnelles et originales sur le mécanisme de l'hypoglycémie et de son traitement par le glucose.

1925. — Dans une communication du 14 mars 1925, Hollins traitant le même sujet que Young juste trente ans après lui, déclara obtenir des résultats excellents chez les diabétiques par l'ingestion de pancréas crus très frais continuée pendant plusieurs mois. D'après cet auteur, une cuillerée à soupe par

jour de pancréas cru haché suffit à combattre l'hyperglycémie ; quelques-uns de ses malades ont continué ce traitement pendant deux ans et demi sans en ressentir aucun dégoût. Hollins remarqua que si le traitement était interrompu même une seule journée, la glycosurie réapparaissait immédiatement. Cammidge, expérimentant sur l'animal, donna élégamment une preuve indirecte de l'efficacité de l'Insuline administrée par la voie buccale en empêchant radicalement par ce moyen des cobayes et des rats d'avoir les manifestations hypoglycémiques qui suivent immanquablement toute injection d'adrénaline.

En cette même année 1925, différents auteurs, Rosler, Lévy et Cordier ainsi que Miller en 1924, s'appuyant sur l'expérience de Winter sur les lapins, citée plus haut, ajoutèrent de l'alcool à leurs extraits pancréatiques pour en activer la résorption ; ils obtinrent ainsi régulièrement une réelle diminution du sucre sanguin.

1926. — En 1926, Bernard et Strauch ont montré que de l'Insuline, introduite par une fistule de Thiry dans l'intestin grêle préalablement lavé avec du sérum physiologique salé, peut y demeurer quelques heures sans perdre son activité et sans que l'animal présente de phénomènes d'hyperinsulinisme, puis douze à quatorze heures plus tard la mort survient après tous les signes de l'hypoglycémie classique. Il faut attendre ce laps de temps d'une demi-journée et ne pas seulement se contenter de deux à quatre heures, comme l'ont fait Kolta et Pogany et après eux de nombreux expérimentateurs, pour contester cette expérience.

1933. — J. La Barre rapporte qu'en traitant l'Insuline par l'acide phosphotungstique, Muckerjee serait parvenu à préparer un produit qui conserverait ses propriétés hypoglycémiantes par voie buccale tant chez les lapins que chez les diabétiques.

1935. — Plus près de nous en 1935, G. Giuliani exposa

dans un travail fait à la Clinique Médicale de l'Université de Pérouse les résultats favorables obtenus tant sur la glycémie et la glycosurie que sur l'anorexie, la cachexie et différents états infectieux avec de l'Insuline préparée selon la méthode de Fornet et Christensen et administrée par la voie buccale.

En août 1935, le professeur Rathery et M. Conte ont présenté, avec les réserves d'usage, les travaux de W. N. Boldyreff, directeur de l'Institut physiologique du Sanitarium de Battle Creek (Michigan). Cet auteur donne à ses malades le suc pancréatique par la bouche, au moment des repas, dans des capsules résistant au suc gastrique et s'ouvrant dans l'intestin grêle. Cette méthode lui aurait donné de bons résultats dans le traitement du diabète sucré.

Enfin, en décembre 1935, Guido Taccani, avec le même matériel que Giuliani, de Pérouse, obtint des résultats favorables tout à fait convaincants. Nous reproduirons plus loin au chapitre de la Clinique quatre de ses observations les plus démonstratives.

CHAPITRE II

PHARMACOLOGIE

Nous venons de voir qu'en un peu plus de quarante ans, près de quatre-vingt auteurs, et il est certain que nous en avons oublié, avaient résolu avec succès le problème de l'Insulinothérapie orale. Ce nombre de résultats positifs nous autorise à négliger les chercheurs qui n'ont pas réussi, car, comme nous l'enseignait M. le Professeur agrégé Sézary, lors de notre stage dans son service à l'Hôpital Saint-Louis, un résultat de laboratoire positif est valable, un résultat négatif ne compte pas et il faut simplement se dire que « le laboratoire n'a pas répondu ».

Désirant faire quelques recherches complémentaires sur l'efficacité de l'Insuline par la voie digestive nous avons eu à résoudre comme problème liminaire : quel substratum lui donner ?

Comme l'écrit excellemment J. La Barre : « L'Insuline... est *a priori* difficilement administrable par voie buccale. Pour entraîner un effet hypoglycémiant chez l'homme, elle doit être donnée à très forte dose, *son absorption devenant beaucoup plus considérable si l'on met l'hormone au contact direct de la muqueuse intestinale* ».

Les plus modernes parmi les nombreux auteurs précédemment cités ont employé dans ce but des méthodes diverses qui peuvent se ramener à quatre :

1° La méthode de la sonde duodénale ;

2° La méthode de la fistule de Thiry ;

3° La méthode des véhicules insuliniens liquides : eau, glycérine, alcool, huile.

4° La méthode des véhicules insuliniens solides : tablettes kératinisées, capsules de gélatine, pilules biliées.

Les deux premières méthodes sont sûres en ce qu'elles vont porter le matériel d'expérience *in situ*, mais elles restent des méthodes d'exception, inapplicables en pratique courante.

Des deux dernières méthodes, nous avons écarté celle des véhicules liquides, pour les raisons suivantes :

1° De ces solutions une grande partie, que nous ne saurions calculer, doit se perdre dans la partie critique pour l'Insuline du transit digestif ; ce que démontrent les échecs des nombreux auteurs qui, ayant employé cette méthode, ont conclu, peut-être prématurément et par une généralisation abusive, que l'Insuline prise *per os* était détruite.

2° La lente désagrégation de tablettes ou de pilules, au fur et à mesure qu'elles avancent dans le jéjunum, met l'agent thérapeutique qu'elles véhiculent plus longtemps en contact avec la muqueuse intestinale qu'un excipient liquide résorbé sur place ; ce qui multiplie considérablement les possibilités d'absorption du médicament.

3° Enfin, l'Insuline en solution se prêterait mal au contrôle radioscopique que nous voulions instituer.

Reste donc le quatrième groupe de méthodes, celles des véhicules solides.

Parmi elles la plus attrayante et la plus élégante à nos yeux est celle des pilules biliées, qui est une extension de la théorie émise par Besredka en 1919.

Le véhicule biliaire offre un double avantage : recouvert d'une mince pellicule de kératine, il traverse sans être sensiblement touché l'estomac et le duodénum ; nous avons pu contrôler le fait radiologiquement, nous en rapporterons les

détails au chapitre suivant « Preuves physiques ». Outre ce premier avantage, les pilules biliées une fois dans l'intestin, la bile agit comme l'a écrit de nouveau Besredka en 1930 dans un article sur l'immunité locale de l'intestin « nous avons « utilisé la bile de bœuf. Celle-ci inoffensive en ingestion a « le pouvoir, on le sait, d'opérer une desquamation de la « muqueuse intestinale. »

Nous ne retiendrons pas la critique que nous avons recueillie de bouches plus juvéniles que réfléchies : « Dans ces conditions c'est la bile qui agit et non pas l'Insuline ». Des pilules pesant chacune vingt-deux centigrammes en moyenne, seraient-elles uniquement composées de bile, ne peuvent jouer aucun rôle en face des mille à douze cents grammes de bile que secrète quotidiennement notre foie. Cette quantité, selon Arthus, n'est pas sensiblement modifiée pendant les premiers jours du jeûne.

En fait, voici la composition des pilules mises à notre disposition

Insuline	0 gr. 005
Bile de bœuf	0 gr. 075
Poudre de réglisse	0 gr. 075
Enrobage	0 gr. 065
Total pour une pilule	0 gr. 22

L'Insuline est extraite de pancréas de bovidés. Les pancréas sont finement divisés, puis dégraissés à l'éther selon le procédé décrit par W. Fornet en 1921, dans les *Annales de l'Institut Pasteur* ; la masse est alors mise à digérer dans une solution éthylacide où on la laisse macérer plusieurs jours. Elle est ensuite desséchée dans le vide et reprise de nombreuses fois par de l'alcool ; l'on évapore enfin à basse température, l'on titre et l'on mélange à l'excipient indiqué plus haut.

Le titrage est fait chimiquement, car les procédés biologiques sont à la fois trop longs et en vérité trop peu précis ; nous appuyons cette opinion sur la propre publication de la

Société des Nations « Biological Standardisation of Insulin ». Dans l'introduction de cet opuscule H. H. Dalf, du National Institute for Medical Research à Londres, écrit en effet : « Il « est clair cependant qu'il est peu vraisemblable, qu'une unité « ainsi définie (celle du comité de Toronto) aura et maintiendra « l'uniformité requise lorsqu'elle sera déterminée dans diffé- « rents établissements et dans nombre de pays différents ». La « conférence a donc décidé d'établir un étalon et « qu'on lais- « sera chaque institution faire ses comparaisons avec l'étalon « selon la méthode dans laquelle son expérience individuelle « lui donnera confiance ».

Or la méthode de Toronto sur des lapins aurait, selon Mac Leod et Orr, au minimum une dizaine d'inconvénients ; la méthode des chiens dépancréatés n'en aurait guère moins d'après Thiroloix, Penau et Simonnet.

Les dosages sur des rats albinos, faits par Anderson au Laboratoire de Squibb, sur des souris blanches, faits par Hemmingsen et Krogh à l'Université de Copenhague, ne s'appuyent que sur la loi des grands nombres, les moyennes qu'on en peut déduire et l'hypothèse, à démontrer, que des convulsions se produisent chez tous les animaux considérés pour la même dose d'Insuline. D'autre part, la méthode pondérale recommandée par Desgrez, Rathery et leurs élèves ne pourra s'appliquer que lorsque l'on aura établi la composition chimique de l'Insuline.

Notre opinion sur le manque de précision du titrage par les méthodes biologiques est conforme à celle que donnait déjà Marcel Labbé en 1926.

« Certes ces procédés de titrage manquent de précision ; « comme l'ont montré Delezenne, Hallion et Ledebt, tous « les lapins, voire le même lapin à deux jours d'intervalle ne « réagissent pas de la même manière à la même dose d'Insu- « line ; en outre il n'y a pas de proportionnalité entre la dose « d'Insuline donnée et l'hypoglycémie obtenue ; il faut donc

« multiplier les essais pour avoir un titrage offrant quelque « sécurité. Les essais de titration sur la souris, sur les animaux « dépancréatés, sur les hommes diabétiques n'ont pas donné « de meilleurs résultats. Tant que l'Insuline ne sera pas deve- « nue, comme l'adrénaline, un produit chimiquement défini « et capable d'être obtenu par synthèse il ne sera point pos- « sible de se contenter d'un simple dosage en poids comme « Desgrez, Bierry et Rathery l'avaient proposé. »

La méthode que W. Fornet a communiquée en octobre 1927 au Congrès de Pharmacologie de Wurzbourg nous paraît hautement préférable. Voici comment s'exprime cet auteur :

« Nos recherches antérieures sur l'Insuline nous ont amenés « à étudier et à constater le pouvoir réducteur de l'Insuline « sur l'oxydule de cuivre, le bleu de méthylène, l'indigo et le « ferricyanure de potassium ; nous nous servîmes pour cela « des méthodes de Bang, d'Eisenhardt, de Flatow, d'Hage- « dorn-Jensen. Nous avons ainsi déterminé, de façon cons- « tante, le pouvoir réducteur de plus de 20 préparations diffé- « rentes.

« Des méthodes précitées, ce fut celle au ferricyanure de « potassium d'Hagedorn-Jensen, qui nous donna les résul- « tats les plus nets. Aussi est-ce celle-ci que nous avons fina- « lement adoptée en remplaçant toutefois, comme déféquant de « l'albumine, le sulfate de zinc par le tungstate de soude recom- « mandé par Folin et Wu. »

Le ferricyanure de potassium est employé régulièrement, comme on sait, dans le microdosage du sucre sanguin dans la méthode de Hagedorn et Jensen en en faisant réagir une quantité connue sur le sucre sanguin et en déterminant le reste par titrage iodométrique.

Avant de pouvoir appliquer cette réaction à un échantillon de sang il faut en éliminer naturellement toutes les autres substances oxydables, notamment l'albumine.

Dans la méthode de Hagedorn et Jensen, l'élimination de l'albumine est effectuée par l'ébullition, pendant trois mi-

nutes, du sang additionné d'une solution colloïdale d'hydroxyde de zinc. Une solution d'Insuline à l'encontre d'un échantillon de sang ne résisterait pas à un tel traitement et c'est pourquoi Fornet et Christensen ont choisi pour l'élimination de l'albumine plutôt une méthode à froid.

Se basant sur ces données, ces auteurs se sont proposé de compléter leur méthode d'étalonnage chimique de l'Insuline de telle manière que les résultats se liraient non plus en milligrammes de ferricyanure de potasse mais bien en unités chimiques correspondant d'aussi près que possible aux unités cliniques adoptées internationalement.

Dans ce but, ils firent les mêmes opérations successivement avec la liqueur à analyser puis avec de l'eau distillée et enfin avec une solution de glucose à 0,33 % pour servir de contrôle.

Les quantités de ferricyanure de potassium employées par ces trois différents liquides sont remplacées par les valeurs respectives d'hyposulfite de soude nécessitées pendant la titration pour faire disparaître la couleur bleue du ferricyanure de potassium.

« Si l'on met en présence, de la manière habituelle, une « quantité décroissante d'Insuline et une quantité fixe de « ferricyanure de potassium, la réduction du ferricyanure se « fait graduellement comme l'indiquent les courbes du gra- « phique ci-contre :

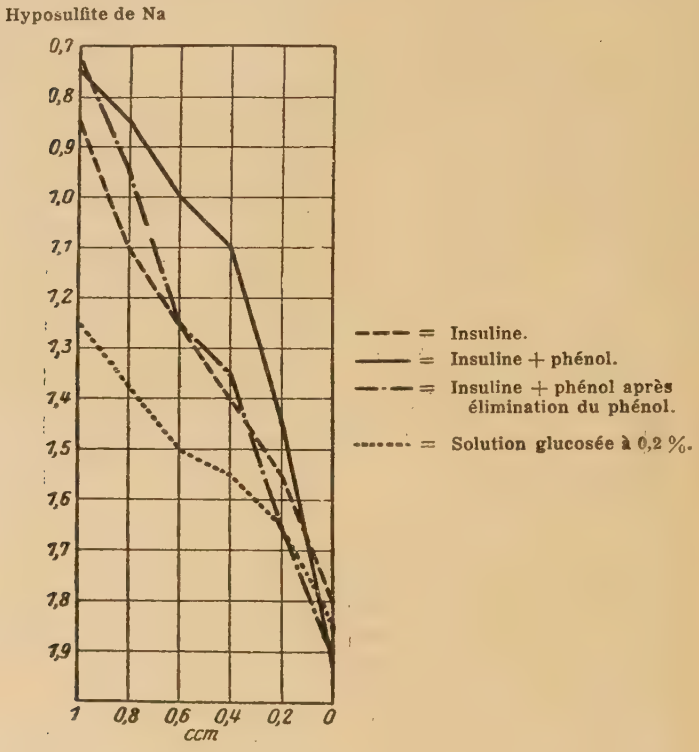
« Comme repère l'on traite de la même façon une solution « glucosée à 0,2 % ; l'on peut voir les courbes suivre la même « direction quoique sans parallélisme absolu.

« Ces constatations prouvent la possibilité de mesurer des « quantités données d'Insuline à l'aide de la méthode Hage- « dorn-Jensen tout aussi exactement que la concentration « du sucre sanguin.

« Pratiquée durant les phases successives de la préparation « de l'Insuline, cette recherche n'offre pas de difficulté appa- « rente. Il n'en est plus de même avec les insulines terminées « et prêtes pour la consommation. En effet, celles-ci pour la

« plupart contiennent du phénol, si l'on a à faire à une insuline « liquide, du lactose s'il s'agit d'une préparation solide. Ces « deux substances possèdent un pouvoir réducteur. Il est « donc indispensable de les éliminer si l'on veut éviter toute « erreur.

« Pour le phénol la question est des plus simples. Il suffit



« de traiter la préparation à analyser avec de l'éther sulfu- « rique pur, dit éther anesthésique. L'élimination est ainsi « très rapide et même si complète, que la réaction bromurée « reste absolument négative. Cette méthode pourrait aussi « s'appliquer à l'essai des sérums thérapeutiques qui sont « destinés à être injectés et qui contiennent du phénol.

« Si l'on établit le pouvoir réducteur d'une solution glyco- « sée phéniquée avant l'addition du phénol, puis après élimi-

« nation de ce dernier, par l'éther, on peut constater que le « pouvoir réducteur ne varie pas.

« Avec l'Insuline les choses ne se passent pas tout à fait « aussi simplement, et la 2e puissance réductrice est toujours « légèrement inférieure à la première, ce qui semblerait indi- « quer que l'éther a détruit une certaine quantité d'Insuline. « Dans la circonstance nous n'en tiendrons cependant aucun « compte puisque les mêmes faits se présentent pour toutes « les Insulines observées.

« Quant à l'élimination du lactose, on l'obtient aisément « par un traitement alcoolique répété d'abord, puis par l'eau « distillée ensuite.

« Voulant déterminer la concentration du sucre sanguin, « l'on peut se servir du tableau calculé par Hagedorn-Jen- « sen, si l'on suit sa méthode de dosage, mais cette dernière « n'étant pas applicable à l'Insuline on a recours à la méthode « par comparaison tout récemment recommandée par Flatow.

« L'on compare le pouvoir réducteur de l'Insuline, d'une « part à celui d'une solution glucosée à 0,35 %, d'autre part « à celui de l'eau distillée.

« Nous avons pour nos calculs lié le pouvoir réducteur des « trois produits envisagés dans la formule suivante :

$$X = \frac{TA - Ti}{Ts} \times 20$$

« ou X représente le nombre d'unités contenues dans un « centimètre cube de la solution à analyser,

« *Ta*, la quantité d'hyposulfite réduite par l'eau distillée,

« *Ti*, la quantité d'hyposulfite réduite par l'Insuline,

« *Ts*, la quantité d'hyposulfite réduite par la solution « glucosée.

« La concentration de glucose (0,33 %) ne répond pas à un « chiffre quelconque mais bien à celui calculé pour donner à « X la valeur 20. Ce nombre correspond à celui des unités « généralement accusées dans un centimètre cube des prépa- « rations commerciales.

« Cette concentration du glucose est donc purement pro-

« visoire et devra, bien entendu, varier avec la concentration « des Insulines à analyser.

« Le titrage analytique d'une solution d'Insuline comporte « donc les manipulations suivantes :

« 1° Elimination du phénol ou du lactose par l'éther ou « l'alcool.

« 2° Dilution d'un centimètre cube d'Insuline à analyser « dans 7 centimètres cubes d'eau distillée additionnée de :

$$\left.\begin{array}{l}\text{Tungstate de soude à 10 \%}\\ \text{Acide sulfurique } \frac{2}{3}\text{ n}\end{array}\right\} \text{aa 1 cc.}$$

« Agiter et filtrer ; ajouter 2 centimètres cubes d'une solu- « tion de ferricyanure de potassium n/200 et 2 centimètres « cubes d'une solution de carbonate de soude n/10, puis com- « pléter jusqu'à 14 centimètres cubes. Chauffer au bain-marie « environ 1/4 d'heure.

« 3° Après refroidissement, ajouter 3 centimètres cubes « d'iodate de potassium + 2 centimètres cubes d'acide acé- « tique à 3 % + 2 gouttes d'empois d'amidon.

« 4° Titrer au moyen de la solution d'hyposulfite.

« L'on traite de même une solution de glucose à 0,33 % « et de l'eau distillée et l'on obtient le résultat par application « de la formule précitée.

« Il serait évidemment prématuré d'établir dès maintenant « une relation directe entre la valeur de X et la valeur théra- « peutique d'une Insuline donnée ; mais les quelques expé- « riences que nous avons pu faire pour élucider cette intéres- « sante question plaidant en faveur d'un certain parallélisme « entre la valeur de X et l'efficacité antiglycémique de l'Insu- « line analysée. »

Avec cette méthode, le pouvoir réducteur de l'étalon international étant établi l'on pourra facilement et rapidement lui comparer un lot d'Insuline en cours de préparation et l'on aura ainsi un titrage beaucoup plus précis qu'avec les méthodes biologiques anglo-saxonnes.

Les travaux de Fornet et Christensen sur le pouvoir réducteur de l'Insuline ont été confirmés en octobre 1934 par Nitzescu et Secareanu au laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Bucarest. Ces auteurs pensent aussi que le poids de précipité de ferricynaure de potassium exprime directement l'activité d'une Insuline donnée rapportée au poids de la substance active se trouvant dans une solution d'Insuline.

Notre matériel d'expérience ainsi préparé, nous pensâmes pouvoir lui faire franchir sans encombre l'estomac et l'amener pour exercer son action au contact de la muqueuse intestinale décapée par la bile.

En effet, selon Arthus, la sécrétion gastrique ne débute que cinq à six minutes après l'ingestion d'aliments et, sans excitation psychique, avec un retard de vingt-cinq à trente minutes ; d'autre part au sujet du rôle du suc intestinal, le professeur Hedon a écrit que « le suc entéritique obtenu par la méthode de Thiry n'a qu'un pouvoir digestif très limité, il n'agit pas sur les albuminoïdes, sauf la fibrine qu'il peut dissoudre ».

Donc si nous pouvions amener nos pilules d'Insuline biliée en moins d'une demi-heure dans les anses grêles, nous nous serions mis, malgré leur absorption apparente *per os*, dans les mêmes conditions que les expérimentateurs ayant employé des sondes duodénales ou des fistules de Thiry.

Afin d'éviter la sécrétion gastrique et profiter du retard dû à l'absence d'excitation psychique, nous avons toujours recommandé à tous nos sujets de ne prendre les pilules que l'estomac complètement vide, par trois à la fois et, si possible, sans eau ni liquide pour les avaler. Opérant dans ces conditions, nous avons réussi et pensons que d'autres pourront facilement répéter nos expériences très simples, et contrôler les faits que nous rapportons aux chapitres suivants.

CHAPITRE III

PREUVES PHYSIQUES

A. — Afin de nous assurer que les pilules d'Insuline biliée parvenaient bien dans l'intestin, nous avons contrôlé leur transit dans le tractus digestif par la méthode de laboratoire la plus objective et la plus indéniable : la radiologie.

Aux pilules décrites au chapitre précédent, nous avons prié que l'on ajoutât du sulfate de baryum, afin de les rendre visibles radiologiquement. Après quelques essais nous avons reconnu qu'en remplaçant 33 % du poids habituel des pilules, pour ne rien changer au poids total, par du sulfate de baryum nous obtenions une opacité suffisante aux rayons X, à condition que le malaxage fût soigneusement fait.

Nous avons alors, en mai et juin 1936, fait nos expériences à l'Hôtel-Dieu, dans le Laboratoire de Radiologie central et de la Clinique médicale, sous la direction et le contrôle de son chef, le Dr C. Diocles, auquel nous sommes heureux d'adresser ici l'hommage de notre respect et de notre gratitude. Un de nos camarades de la Consultation de médecine du même Hôtel-Dieu, M. Jean Devaulx, sujet radiologiquement parfait, grâce à « l'agréable maigreur de la jeunesse », comme disait Anatole France, a bien voulu nous prêter son concours et subir la pénitence, après une matinée de jeûne, d'avaler des pilules amères ; qu'il en soit ici cordialement remercié.

Nous avons procédé à deux séances d'expériences selon le plan suivant : absorption de plusieurs lots de pilules à des temps échelonnés, observation de leur transit à la radioscopie,

N° 6460

N° 6544 A.

N° 6544 B.

puis après cet examen, radiographie pour fixer l'état final.

Le 30 mai 1936 à 11 h. 15, notre sujet, placé debout derrière l'écran radioscopique, a absorbé un premier groupe de quatre pilules ; il les a dégluties sans liquide. Ces pilules sont descendues dans l'œsophage à toute vitesse, presque comme si elles tombaient en chute libre ; elles se sont arrêtées brusquement après le tiers supérieur de la portion verticale de l'estomac et sont restées là quatre minutes, puis elles sont tombées toutes ensemble dans le bas-fond gastrique. Après que ces premières pilules eurent séjourné six minutes en cet endroit, notre sujet a avalé deux nouvelles pilules, toujours sans liquide. Ces deux pilules sont du premier coup tombées directement dans le bas-fond gastrique où elles ont rejoint celles du premier groupe.

Les contractions péristaltiques de l'estomac étaient normales, plutôt lentes. Cinq minutes plus tard trois pilules sont passées une à une, brusquement, comme si elles sautaient, dans le bulbe duodénal où elles ont séjourné six minutes ; alors subitement et toutes ensemble elles ont dévalé à toute vitesse le reste du duodénum comme un toboggan, ont rebondi dans la première anse grêle pour s'arrêter dans la seconde. Pendant ce temps elles avaient été remplacées dans le bulbe par les deux pilules suivantes.

Une troisième série de trois pilules prises par le sujet à ce moment a suivi de la même façon et à la même cadence le trajet des précédentes. Nous avons alors vu nos lots de pilules progresser d'anse en anse intestinale en sautant comme des puces, vérifiant une fois de plus très exactement ce que dit Hédon des mouvements pendulaires du jéjunum « contractions rythmiques qui apparaissent en divers points de l'intestin, de manière à le fragmenter en une série d'anses et à occasionner des mouvements oscillatoires du contenu intestinal ».

Afin de fixer ces constatations radioscopiques, nous avons décidé de faire deux groupes de radiographies stéréoscopiques, un groupe le sujet étant debout en position frontale, l'autre le

sujet étant couché en procubitus. Quelques secondes avant le moment où allait être déclenché l'objectif pour la première prise de vue, le sujet a dégluti un dernier lot de trois pilules, afin de situer la position de l'estomac. Aussitôt après la prise des clichés, notre sujet alla déjeuner afin de parer à tout accident possible d'hyperinsulinisme.

Disons tout de suite que les radiographies du sujet en procubitus n'ont rien donné.

Sur les radiographies, le sujet étant debout, cliché n° 6460 du laboratoire, l'on voit de la manière la plus nette nos quatre groupes de pilules, les dernières dans l'estomac, les précédentes à des stades de plus en plus avancés de leur procession intestinale.

Au stéréoscope l'on distingue aisément que les deux groupes à droite en regardant le cliché sont nettement plus en arrière que les deux groupes de gauche, ce qui explique leur diminution de diamètre apparent.

Afin de vérifier ces résultats, nous avons renouvelé notre expérience le 27 juin 1936 avec la modification suivante : un quart d'heure environ avant le début de l'expérience, notre même sujet, que nous ne saurions trop remercier pour son obligeance extrême, a absorbé 125 centimètres cubes environ de Collothor, ou oxyde de thorium colloïdal à 30 %, destiné à situer les contours de l'estomac et de l'intestin en opacifiant légèrement leurs muqueuses. Ensuite à partir de 11 heures, nous lui avons fait prendre de cinq en cinq minutes dix groupes de quatre pilules semblables en tout aux précédentes. A 11 h. 45, en même temps qu'il prenait le dernier lot de pilules, notre sujet se couchait en décubitus sous l'objectif et l'on prenait une première radiographie (cliché n° 6544 A du laboratoire) suivie aussitôt d'une seconde, le sujet debout en position frontale (cliché n° 6544 B du laboratoire).

Tout de suite après le sujet partait prendre son déjeuner que nous lui recommandâmes riche en hydrates de carbone,

vu la quantité importante cette fois d'Insuline absorbée.

La première des deux radiographies montre, dans l'estomac et le duodénum parfaitement dessinés, les pilules en trois groupes : celui en haut, le dernier lot de quatre pilules ingéré, descend : trois pilules sont au tiers supérieur de l'estomac, une retardataire est encore dans l'œsophage ; le groupe précédent est dans l'estomac, il comprend une vingtaine de pilules agglomérées par l'oxyde de thorium colloïdal ; le groupe le plus avancé, formé du reste des pilules ingérées, soit une quinzaine, a franchi le duodénum et est arrivé dans les premières anses jéjunales.

La seconde radiographie montre, le sujet s'étant remis debout, que les pilules du dernier groupe ont rejoint celles du précédent et que celles du groupe le plus antérieur ont continué à progresser dans le jéjunum.

De l'ensemble de ces expériences, nous pouvons déjà tirer les deux conclusions suivantes :

1° Pour faire transiter rapidement des pilules dans l'estomac et le duodénum, il est nécessaire que ceux-ci soient absolument vides, même de liquide destiné à la déglutition des pilules, celui-ci pouvant les déliter, les faire adhérer ensemble, d'où retard et attaque possible par les sucs locaux.

2° L'opinion émise en 1934 à Washington par F. S. Burkey et Marjorie Brew, de l'Université de Nebraska, est en ce qui nous concerne complètement erronée ; ces auteurs estiment que des pilules avec du sulfate de baryum séjournent dans l'estomac de une à vingt et une heures avec une moyenne de six heures ; nous venons d'en voir passer, à plusieurs reprises en moins d'une heure, entre quinze et trente minutes. Nous faisons également toutes réserves sur les autres affirmations étonnantes des deux auteurs américains que la forme sphérique ou cubique, la taille, le poids, le revêtement n'ont pas d'influence sur la durée de séjour dans l'estomac des pilules ou tablettes.

B. — Une autre preuve physique de la non destruction de l'Insuline absorbée par la voie buccale avait déjà été donnée fin 1925 par W. Fornet et E. Christensen qui publièrent leurs expériences dans la revue *The Lancet*, le 2 janvier 1926 ; voici ce que rapportent ces auteurs qui opérèrent avec de l'Insuline provenant de sources diverses.

« Dans les expériences suivantes, l'examen d'urines au pola-
« rimètre montra la présence d'une substance optiquement
« active en plus du glucose.

1° « Un lapin de 2 kgr. 500 dans l'urine duquel on n'avait
« jamais trouvé ni sucre, ni albumine, reçut une injection de
« neuf unités d'Insuline d'origine américaine. Six heures plus
« tard, l'urine de l'animal déviait la lumière polarisée de 0,25° à
« gauche. Cette déviation lévogyre persista pendant trois jours,
« variant de 0,05° à 0,4°. Le quatrième jour le contrôle polari-
« métrique de l'urine montra une rotation dextrogyre de 0,3°,
« après quoi l'urine redevint normale. Des expériences répé-
« tées donnèrent des résultats semblables.

2° « Un homme bien portant de 33 ans reçut en trois jours
« de suite une dose totale de 82 unités d'Insuline d'origine
« hollandaise, sous forme de pilules faites avec de la bile de
« bœuf desséchée et de la poudre de réglisse. A partir du
« deuxième jour, l'urine qui était précédemment absolument
« normale commença à faire dévier la lumière polarisée, la
« rotation varia de 0,4° à gauche à 0,6° à droite.

3° « Un autre homme également bien portant absorba *per*
« *os*, en quatre jours 18 des pilules décrites au chapitre pré-
« cédent, représentant au total 72 unités. Le résultat fut
« encore : qu'à partir du deuxième jour l'urine fit dévier la
« lumière polarisée de la droite à 0,2° à gauche. Le cinquième
« jour la rotation atteignit 0,5° à gauche et changea de sens le
« septième jour où elle atteignit 0,4° à droite.

« Ces expériences et d'autres semblables qui donnèrent des

« résultats identiques montrent que l'organisme normal et « bien portant auquel on donne de l'Insuline par une voie « quelconque réagit en déchargeant dans l'urine une substance « optiquement active qui fait virer la lumière polarisée de « droite à gauche. Cette conclusion nous suggéra l'idée que « des diabétiques pourraient réagir de la même façon en les « traitant par des surdoses d'Insuline.

4° « Mme M. B..., 56 ans, 85 kgr., diabète moyen, pas de « glycosurie avec un régime comprenant 50 gr. d'albuminoïdes « et pas d'hydrates de carbone. On lui fit deux fois par jour « une injection de 20 unités d'Insuline d'origine américaine, « en lui donnant 50 gr. d'hydrates de carbone et 75 gr. d'albu- « minoïdes par jour. A partir du deuxième jour l'urine fit « dévier la lumière polarisée vers la gauche, de 0,5° à 1,5°. « Après réduction de la dose d'Insuline à 10 unités l'urine « redevint optiquement inactive.

5° « M. R. L..., 53 ans, 81 kgr., diabète léger avec une tolé- « rance de 40 gr. d'hydrates de carbone ; pas de glycosurie, « avec trois fois par jour trois pilules d'Insuline Fornet de « quatre unités cliniques chaque, 100 gr. d'hydrates de car- « bone et 60 gr. d'albuminoïdes par jour. Vers la fin de la pre- « mière semaine l'urine montra une rotation de la lumière « polarisée de 1° à gauche. Après réduction de la dose d'Insu- « line à trois fois une pilule par jour, l'urine redevint optique- « ment inactive.

« Ces expériences et d'autres semblables montrent que non « seulement les sujets normaux mais aussi les diabétiques, « lorsqu'on leur donne un excès d'Insuline déchargent dans « l'urine une substance qui fait dévier à gauche la lumière « polarisée. L'on discutera plus tard de l'origine et de la na- « ture de cette substance, nous désirions seulement attirer « l'attention sur un symptôme jusqu'ici inconnu qui semble « indiquer une dose exagéré d'Insuline et qui peut devenir

« utile pour le contrôle courant des diabétiques traités par « l'Insuline. »

Ces travaux des savants auteurs sarrois furent repris et confirmés en 1927 par P. Schneller, de la Clinique gynécologique de l'Université de Tubinge, qui attribue cette activité optique de l'urine après absorption d'Insuline à une substance X, apparaissant dans l'urine, en dépendance avec la combustion du glucose sous l'influence de l'Insuline.

P. Schneller ne croit pas pouvoir assimiler cette substance X à l'Insuline elle-même car, dit-il, « l'on trouve de l'Insuline dans l'urine des gens bien portants et cette urine est optiquement inactive ».

Cette opinion était peut-être fondée en 1927 où le pouvoir rotatoire de l'Insuline était nié par certains (Slosse), accepté par d'autres, Doisy et ses collaborateurs Shoule et Wales, qui la trouvèrent lévogyre pour des préparations très actives, de même pour Bridel qui lui attribuait une rotation gauche moyenne de 5° environ.

Depuis nous savons que les solutions d'Insuline sont très lévogyres ; leurs propriétés optiques ont été ainsi résumées par Simonnet en décembre 1935 : les solutions d'Insuline cristallisée sont lévogyres comme celles des matières protéiques et le pouvoir rotatoire dépend du pH de la solution : — 29°9 en solution à 2,5 % dans HCl N/10 ; après une semaine le pouvoir rotatoire s'élève à 31°7 ; — 49° en solution à 2,5 % dans NH^3 N/1 ; — 80° en solution à 2,5 % dans NaOH N/10.

Aujourd'hui, en conclusion de ce qui précède, nous nous croyons fondés à dire que c'est bien l'Insuline qui après avoir été donnée d'une façon quelconque, parentérale ou buccale, réapparaît dans l'urine mais que ses propriétés lévogyres ne sont décelables que si sa solution dans l'urine est très concentrée, ce qui n'est pas le cas de l'urine normale, optiquement

inactive, tout au moins pour la sensibilité de nos appareils actuels.

Nous aurions voulu compléter ce chapitre des preuves physiques de la persistance de l'Insuline absorbée par la voie buccale par une étude spectrophotométrique de l'Insuline. L'on sait, d'après H. Penau que les solutions d'Insuline ne présentent pas de bande d'absorption dans le spectre visible, mais qu'elles ont la propriété décelable au spectrophotomètre d'absorber partiellement la lumière, inégalement selon la longueur d'ondes considérée. Le maximum d'absorption, selon H. Simonnet, serait observé à 2.750 Å.

Baldes et Adam, qui ont étudié cette propriété, ont établi que chaque Insuline possède des courbes spéciales d'absorption en considérant toute la gamme des longueurs d'ondes lumineuses, courbes presque caractéristiques pour des activités et des pH donnés. Tant qu'aucune modification n'est apportée dans la préparation d'une Insuline, une fois les courbes d'absorption établies il est possible de déterminer les activités physiologiques de cette Insuline en observant les transmissions de la lumière pour des longueurs d'ondes différentes.

Plus récemment R. A. Muton a étendu l'étude de cette absorption spectrale aux vitamines et aux hormones.

Mais ces études, minutieuses et délicates, nous ont paru trop longues pour trouver place ici et nous nous réservons de les publier plus tard, à part.

CHAPITRE IV

PREUVES CHIMIQUES

Les constatations de Fornet et Christensen sur le pouvoir rotatoire de l'Insuline que nous venons d'étudier au chapitre précédent conduisirent tout naturellement ces auteurs à rechercher si l'Insuline qui se comporte optiquement comme un sucre lévogyre n'en partagerait pas encore d'autres propriétés.

Nous avons déjà vu que l'Insuline a le pouvoir de réduire l'oxydule de cuivre, le bleu de méthylène, l'indigo ; que ce pouvoir réducteur se peut constater par microdosage et que, correspondant au taux de concentration d'une solution d'Insuline, il pourrait être employé pour son dosage chimique.

Les auteurs ci-dessus étudièrent alors en 1926 le pouvoir réducteur et le pouvoir fermentescible de l'urine chez l'animal normal et bien portant auquel, après lui avoir donné des doses relativement élevées d'Insuline, on supprimerait brusquement l'Insuline.

Voici ce qu'ils rapportent :

« Nous avons pris plusieurs lapins normaux chez lesquels « l'urine absolument normale ne révélait aucune trace de « sucre ni de substance réductrice. Soumis à des injections « d'Insuline (une préparation d'Insuline d'origine américaine) « nous avons pu établir le tableau suivant :

Expérience N° 1.

Lapin noir, 2 kgr. 500.

Jours	Insuline	Glycosurie	
		Fehling	Fermentation
1er	0	0	0
2e	0	0	0
3e	0	0	0
4e	6 injections de 10 unités chacune	0	0
5e	— 10 —	0	0
6e	— 10 —	0	0
7e	0	0	0
8e	0	+	+
9e	0	0	0
10e	0	0	0

Toutes nos expériences ont montré que chez le lapin normalement nourri, l'interruption soudaine des injections sous-cutanées d'Insuline causait une glycosurie temporaire apparaissant quelquefois aussitôt après l'interruption des injections, quelquefois quatre ou cinq jours plus tard.

Nous avons alors répété la même expérience sur l'homme, mais en lui faisant prendre l'Insuline par la voie buccale.

Expérience N° 2.

E. C., homme, 33 ans, bon état général.

Jours	Insuline hollandaise	Glycosurie	
		Fehling	Fermentation
1er	0	0	0
2e	0	0	0
3e	0	0	0
4e	3 fois par jour 6 pilules	0	0
5e	— 6 —	0	0
6e	— 6 —	0	0
7e	0	0	0
8e	0	+	+
9e	0	0	0
10e	0	0	0

Comme pour l'étude que nous venons de faire de la déviation de la lumière polarisée, nous avons réalisé deux séries d'expériences, la première avec des pilules contenant une Insuline d'origine hollandaise, la seconde avec des pilules préparées selon la méthode de Fornet et Christensen exposée précédemment.

Expérience N° 3.

W. F., homme, 48 ans, bon état général.

Jours	Insuline Fornet	Glycosurie	
		Fehling	Fermentation
1er	0	0	0
2e	0	0	0
3e	0	0	0
4e	3 pilules 3 fois par jour	0	0
5e	— —	0	0
6e	— —	0	0
7e	0	0	0
8e	0	+	+
9e	0	0	0
10e	0	0	0

Nous avons obtenu les mêmes résultats au cours de plusieurs expériences, seul le moment de l'apparition de la glycosurie variait. Ces expériences nous autorisent à dire que chez les animaux normalement nourris, de même que chez les hommes bien portants, l'arrêt brusque du traitement insulinique peut occasionner une glycosurie temporaire. Ces expériences prouvent en outre que ce résultat est indifféremment obtenu, que l'Insuline soit donnée par la voie parentérale ou par la voie buccale ; donc l'Insuline n'est ni détruite ni inactivée lorsqu'elle est administrée *per os* : elle passe dans le métabolisme général tout comme l'Insuline injectée, ce n'est qu'une simple question de préparation pharmacologique. Toutefois, nous devons dire que la réaction est plus lente à se manifester par la voie buccale, mais en revanche elle paraît plus durable.

Cette action paradoxale de l'Insuline nous fait penser que si dans l'organisme normal glycémie et Insuline du sang ont un certain équilibre ou une certaine dépendance, à une Insulinémie plus élevée doit correspondre une glycémie plus élevée. Lorsque cet équilibre est rompu soit pathologiquement, soit expérimentalement, à une hyperinsulinémie correspond une hyperglycémie et lorsque l'on ramène brusquement le premier terme à la normale, le second tend aussi à y revenir, d'où la glycosurie paradoxale qui n'exprime que la fin du relèvement artificiel de la glycémie par une hyperinsulinémie expérimentale.

De plus cette « réaction paradoxale de l'Insuline » de Fornet et Christensen, faisant apparaître du glucose dans de l'urine normale explique fort bien le fait que certains diabétiques, au début d'un traitement par l'Insuline voient leur sucre urinaire augmenter ; ceci ne prouve ni l'inefficacité du médicament ni l'insulinorésistance du malade, bien au contraire ; c'est le début normal de l'Insulinothérapie, d'apparition plus ou moins fugitive et plus ou moins facile à mettre en évidence, que nous avons déjà vu au chapitre I dans les essais de Wood en 1893 et que nous retrouverons lors de l'une de nos expériences biologiques relatées au chapitre suivant.

Déjà en 1929, Burger et Kramer avaient observé qu'après une injection d'Insuline le sang circulant montrait, avant l'abaissement attendu de la glycémie, une élévation du taux du sucre sanguin qui se produisait de vingt à quarante minutes après l'injection.

Nous sommes convaincu que l'Insuline influe sur le seuil rénal d'élimination du glucose comme l'a déjà signalé J. La Barre dans son livre *Diabète et Insulinémie*. Cet auteur attribue « également à une modification du seuil rénal d'élimination du glucose le manque de parallélisme des variations

de la glycémie et de la glycosurie dans la réponse de l'organisme à la médication insulinique ».

Ces preuves que l'Insuline administrée par la voie buccale n'est, moyennant certaines précautions, ni détruite ni inactivée ont été confirmées par les travaux de Fischer et Noble qui retrouvèrent dans l'urine l'Insuline donnée soit par la bouche soit en injections sous-cutanées.

Fischer et Noble ont pu isoler de l'urine des vingt-quatre heures d'hommes normaux une quantité d'Insuline suffisante pour faire mourir un lapin avec tous les signes de l'hypoglycémie. Cette apparition de l'Insuline dans l'urine est sujette à des variations au cours des 24 heures ; elle y est à son maximum le matin comme conséquence du repos alimentaire nocturne. La présence de cette hormone dans l'urine n'est pas plus surprenante que celle des hormones ovarienne ou antehypophysaire dont l'augmentation a conduit Ascheim et Zondek à leur remarquable méthode du diagnostic précoce de la grossesse.

Dans l'urine de diabétiques, que l'on sait ne pas contenir normalement d'Insuline, les mêmes auteurs Fischer et Noble en ont trouvé après en avoir auparavant soit injecté, soit fait prendre par la bouche, ce qui démontre bien que l'Insuline prise *per os* n'avait pas plus été détruite que l'autre.

Fischer a aussi pu retrouver dans l'urine la moitié de l'Insuline injectée par voie sous-cutanée, la moitié de celle qui avait été introduite par la voie stomacale, enfin la quasi totalité de celle qui avait été introduite dans le sang circulant.

Ces découvertes ont été confirmées par Best et Scott ainsi que par Kozuka et ne sont plus aujourd'hui mises en doute.

CHAPITRE V

PREUVES BIOLOGIQUES

Nous venons de voir quelques phénomènes physiques ou chimiques qui se sont produit régulièrement après administration d'Insuline, quelle que soit la voie d'introduction employée, par la bouche ou en injection sous-cutanées. Dans les études biologiques sur l'Insuline, le test le plus couramment recherché, et même le seul valable pour certains auteurs, est le phénomène hypoglycémique ; nous allons montrer qu'il se produit également après ingestion d'Insuline ; mais avant de rapporter nos expériences sur ce sujet, nous désirons rappeler les travaux de Rubino et Collazo en 1929. Ces auteurs ont étudié les modifications de la formation du glycogène hépatique sous l'influence de l'Insuline.

En 1923, Collazo en collaboration avec Bikel avait démontré l'augmentation du glycogène hépatique sous l'influence de l'Insuline administrée par la voie parentérale chez le pigeon normal ou privé de vitamines ; en 1924 Collazo, avec Handel et Rubino, avait répété les mêmes expériences avec le même succès, sur le lapin, le cobaye et le chien normaux. Ces chercheurs pensèrent donc que, si l'Insuline prise *per os* n'était ni détruite ni modifiée pendant son passage dans l'estomac et l'intestin où elle doit être résorbée, elle devait provoquer également une augmentation glycogénique car, disaient-ils, tout comme l'Insuline physiologique du pancréas, celle prise *per os* atteindra tout d'abord, par la veine porte,

le foie où se trouve son point de départ normal. Leurs exp
riences sur vingt-trois lapins pesant environ deux kilos chaq
ont prouvé que l'Insuline donnée par la voie buccale amè
régulièrement une augmentation du glycogène hépatiqu
Voici leur manière de procéder :

« Tous nos lapins ne recevaient exclusivement que
« l'herbe. Le jour de l'expérience l'animal recevait, par son
« gastrique, 5 grammes de glucose en solution aqueuse
« 50 %, par chaque fraction de 100 grammes du poids
« l'animal. Les animaux de contrôle recevaient en outre
« 0,5 à 2 unités d'Insuline pour 100 grammes de leur poid
« D'heure en heure, pendant trois heures, le sucre sangu
« fut dosé par la méthode d'Hagedorn et Jensen. Au bo
« de la troisième heure, l'animal fut tué et saigné à bla
« par la section des deux carotides, puis l'on détermina
« quantité de glycogène existant dans le foie et dans l
« muscles.

« Au cours de ces trois heures, tous les animaux manife
« taient une légère hyperglycémie qui commençait à disp
« raître vers la fin de la troisième heure ; il n'y avait pas
« glycosurie.

« Les analyses du glycogène hépatique ou musculaire do
« naient les surprenants résultats suivants :

Tableau I.

Richesse en glycogène du foie et des muscles après application de l'insuline par la voie digestive.

1° Glucose + Insuline perorale « Fornet ».

Foie.	Muscles.
Entre 4,2 % et 15,3 % de glycogène. Moyenne sur 17 lapins 8,89 %.	Entre 0,48 % et 2,15 % de glycogè Moyenne 1,16 %.

2° Glucose sans Insuline.

Entre 1,8 % et 5,2 % de glycogène. Moyenne 3,8 %.	Entre 0,15 % et 0,73 % de glycogè Moyenne 0,6 %.

Tous les animaux traités à l'Insuline *per os* accusaient donc de 100 % à 300 % de plus de glycogène que les autres.

Il faut remarquer que chez les animaux traités à l'Insuline pérorale l'augmentation du glycogène musculaire n'atteignit que 100 % au maximum, malgré le contenu élevé du glycogène hépatique.

Nous avons ainsi réussi à prouver que l'Insuline prise par la voie digestive possède le pouvoir d'augmenter notablement le glycogène du foie.

Ajoutons encore que, dans les mêmes conditions d'expérience, l'augmentation du glycogène hépatique provoquée par l'Insuline administrée par la voie digestive est considérablement plus importante que celle due à l'insuline injectée, comme le montre la comparaison des expériences précédentes avec celles faites auparavant en compagnie du Dr Ravella et dont voici les résultats :

Tableau II.

Contenu en glycogène du foie et des muscles sous l'influence d'insuline injectée.

1° Glucose + Insuline sous-cutanée.

Foie.	Muscles.
Entre 2,73 % et 8,86 % de glycogène. Moyenne sur 6 lapins 5,06 %.	Entre 0,13 et 0,8 % de glycogène. Moyenne 0,33 %.

2° Glucose sans Insuline.

Foie.	Muscles.
Entre 0,05 % et 4,72 % de glycogène. Moyenne sur 4 lapins 3,84 %.	Entre 0,1 % et 0,52 % de glycogène. Moyenne 0,31 %.

Nous avons constaté dans nos expériences également un certain parallélisme entre la quantité d'Insuline administrée et celle du glycogène hépatique provoqué.

Recherchant maintenant l'hypoglycémie, puisque c'est la preuve par exagération qui est actuellement la plus considérée,

quoique notre pancréas, qui produit indubitablement de l'Insuline, et de la meilleure, ne cause jamais d'hypoglycémie s'il est normal, nous avons fait les expériences suivantes, une sur le lapin et les autres sur l'homme.

Notre préférence d'expérimenter sur l'homme est justifiée à notre avis par les raisons suivantes : utilisant une préparation destinée à l'espèce humaine, il nous a paru plus logique d'en étudier directement les effets sur celle-ci ; il n'est en effet, pas toujours certain, comme nous l'écrivait le regretté professeur Hédon, que les résultats observés chez une espèce soient valables chez une autre ; de plus sachant que l'ennemi majeur de l'Insuline est la trypsine, nous avions tout intérêt à faire dépasser à nos pilules le plus rapidement possible l'embouchure des canaux pancréatiques ; or chacun sait que chez l'homme le canal de Wironng s'ouvre au même point que le canal cholédoque, dans l'ampoule de Vater, c'est-à-dire assez haut dans le duodénum, et le canal de Santorini un peu plus haut, mais il n'en est pas de même chez d'autres animaux ; chez le chien par exemple, le canal pancréatique s'ouvre un peu plus bas que le cholédoque, et chez le lapin la distance qui sépare les deux orifices est très grande, 25 à 30 centimètres d'après Hédon. C'est pourquoi des expériences faites avec de l'Insuline buccale sur le lapin peuvent comporter un pourcentage d'échecs assez élevé.

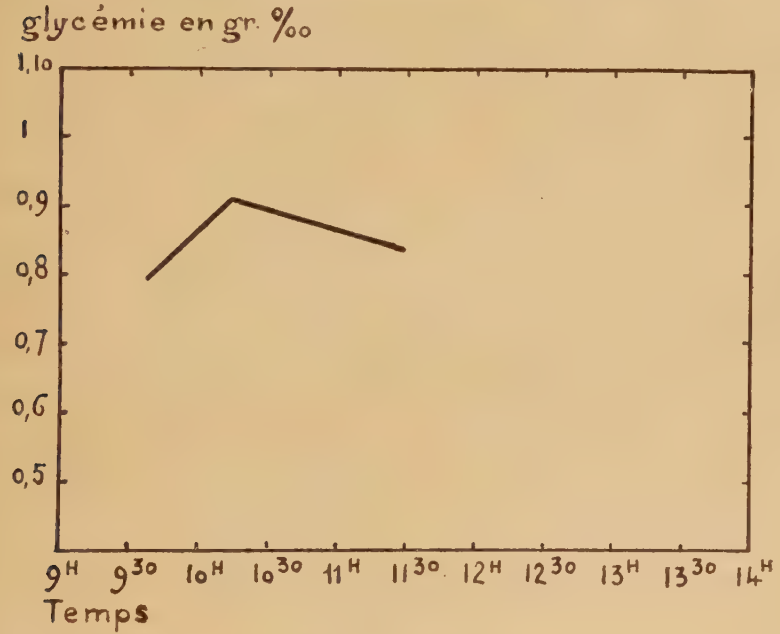
Voici les comptes rendus de nos expériences :

Expérience N° 1.

Faite sur nous-même le 23 novembre 1934, à l'Hôtel-Dieu de Paris dans le service de notre maître le Professeur Baudouin.

Etant à jeun depuis une durée de treize heures, l'on nous fit à 9 h. 10 une première ponction veineuse pour doser la glycémie de départ ; immédiatement après nous absorbâmes

15 pilules d'Insuline F. L'on nous fit ensuite quatre prélèvements sanguins successifs à 10 h. 15, 10 h. 45, 11 h. 30 et 12 h. 15, dont le glucose, déterminé selon la méthode de Baudouin, donna respectivement 0 gr. 91 ‰, 0,89 ‰ et 0 gr. 85 ‰ ; le sang du dernier tube se coagula. Or la glycémie de départ n'était que de 0,80 ‰. Le résultat parut paradoxal : d'abord augmentation de la glycémie puis amorce d'une hypoglycémie légère mais régulière selon la courbe ci-dessous.



A la réflexion, nous comprîmes que nous avions vu se produire l'hyperglycémie paradoxale du début de toute application insulinique ; d'autres auteurs ont également signalé cette hyperglycémie après des injections sous-cutanées d'Insuline, mais dans ce cas il faut la rechercher très tôt, quelques minutes après l'injection.

Nous avons aussi compris que nos prises de sang étaient trop proches les unes des autres et faites trop tôt après l'administration des pilules.

De plus, pour éviter d'être privé de renseignements précieux, et même de devoir annuler totalement une expérience, pénible pour le sujet, si en cours de manipulations un accident arrivait à l'un des tubes de sang, nous avons introduit les deux conditions suivantes dans notre manuel opératoire ultérieur :

1° Faire des prises de sang assez abondantes pour avoir de chaque deux échantillons à analyser séparément.

2° Faire les prises de sang dans le laboratoire même et doser *immédiatement* le glucose.

Selon ces données nous avons fait les cinq expériences suivantes :

Expérience N° 2.

Faite le 7 décembre 1934 sur un jeune homme de 26 ans, pesant 66 kilos et qui avait été purgé la veille.

Ponction veineuse à 9 heures puis immédiatement après absorption de 30 pilules d'Insuline F.

Voici la courbe obtenue :

d'après les chiffres suivants :

Temps	Glycémie
9 h.	1,18
11 h. 30	0,75
13 h.	0,68
15 h.	0,85
16 h. 30	0,80

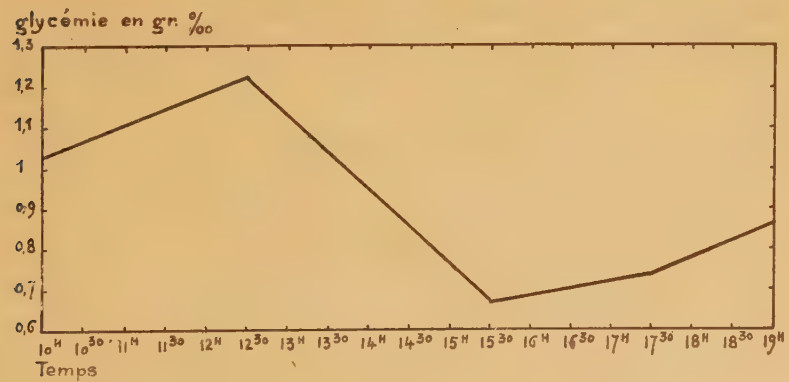
elle montre que le maximum d'hypoglycémie se produisit quatre heures après l'ingestion de l'Insuline pour une diminution du glucose de 0 gr. 50 par litre.

Quelques jours après nous fîmes une autre essai, sur l'animal cette fois.

Expérience N° 3.

Lapin femelle, de 2 kgr. 150, à jeun depuis vingt-quatre heures.

Le 10 décembre 1934, on lui donne à 10 heures par sonde gastrique 15 pilules d'Insuline F. porphyrisées et dissoutes dans 10 centimètres cubes d'eau acidulée avec 0,5 % d'acide chlorhydrique.



Nous voyons qu'après une légère ascension comme dans notre expérience N° 1, la glycémie du lapin baissa de 0 gr. 50 par litre en cinq heures et demie, et après neuf heures n'était pas encore revenue à la normale.

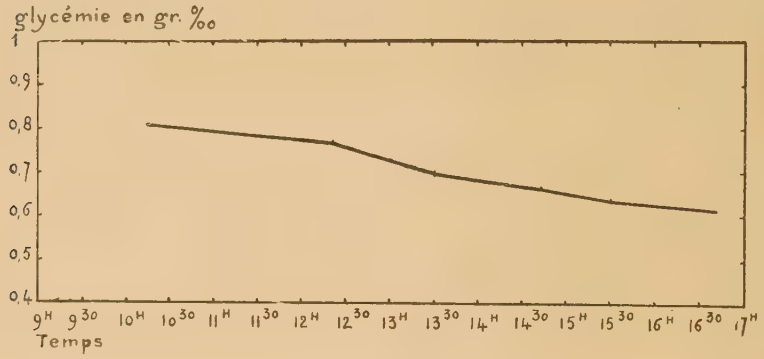
En février et mars 1935, nous fîmes une nouvelle série d'essais sur deux amis, un pharmacien et un étudiant en médecine, et sur nous-même, en allongeant encore la durée de l'expérience ; c'est ainsi que dans le cas N° 5 sur nous-mêmes nous la fîme, durer dix heures.

Expérience N° 4.

Faite le 1er février 1935. A. P. homme, 57 ans, 72 kgr. Bien portant, à jeun depuis une durée de treize heures.

A 10 h. 20, première ponction veineuse pour doser la glycémie de départ puis aussitôt après absorption de 15 pilules d'Insuline F.

Voici la courbe des glycémies obtenues, en grammes par litre :



et voici les chiffres correspondants :

Temps	Glycémie
10 h. 20	0,822
12 h. 20	0,796
13 h. 20	0,720
14 h. 50	0,67
16 h. 50	0,655

Outre ces dosages sanguins voici les symptômes ressentis par notre ami : la matinée s'est passée sans signe particulier

appréciable ; de midi à dix-sept heures malaise général, frilosité marquée, somnolence, les membres inférieurs sont lourds et sans force, tendance irrésistible à l'assoupissement ; puis après dix-huit heures relèvement de l'état général et sensation de mieux-être, ensuite retour progressif à l'état normal sauf une légère sensation de fatigue.

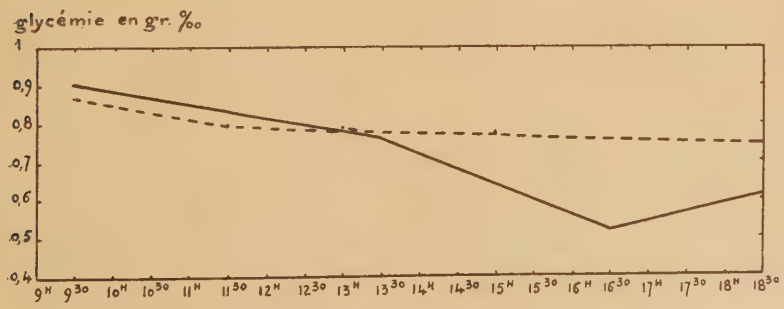
Dans les deux expériences suivantes, notre maître M. Azerad, médecin des hôpitaux et assistant du Professeur Baudouin, nous ayant fait observer qu'il fallait distinguer l'hypoglycémie provoquée de l'hypoglycémie physiologique normale chez un individu à jeun privé de ses repas habituels, nous avons sur nos sujets, à quelques jours d'intervalle, étudié ces deux hypoglycémies, aux mêmes heures, dans le même local, à la même température et les sujets ne fournissant aucun travail, ni musculaire ni intellectuel.

Expérience N°-5.

Faite les 15 et 22 février 1935. G. T., homme, 50 ans, 79 kgr. Bien portant, à jeun depuis la veille au soir.

Le 15 février notation de la baisse de la glycémie sous l'effet du jeûne seul. Traits pointillés.....

Le 22 février notation de la baisse de la glycémie consécutive à l'absorption à 9 h. 30, aussitôt après la première prise de sang, de trente pilules d'Insuline F. Traits longs ——.



Voici les chiffres correspondant pour :

1° L'hypoglycémie de jeûne :

Temps	Glycémie
9 h. 30	0,870
11 h. 30	0,797
15 h.	0,770
18 h. 30	0,765

2° L'hypoglycémie provoquée :

Temps	Glycémie
9 h. 30	0,902
11 h. 30	0,830
14 h.	0,75
16 h. 30	0,51
19 h.	0,63

Alors que l'hypoglycémie physiologique est représentée sensiblement par une droite de valeur uniformément décroissante l'hypoglycémie provoquée marque un minimum très appréciable de 0 gr. 40 par litre, 7 h. 30 après l'absorption des pilules.

Les symptômes subjectifs furent encore une impression de malaise général avec surtout une sensation de froid intense et une inaptitude à concentrer l'attention sur la lecture la plus banale.

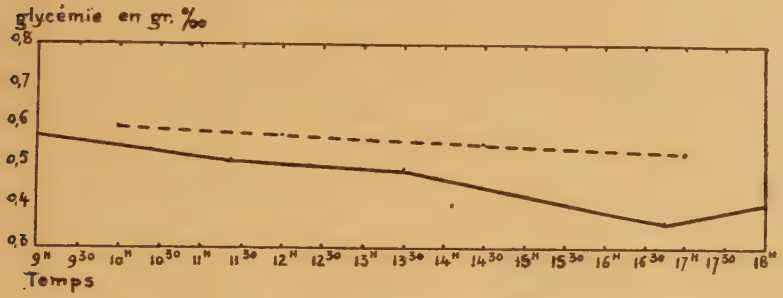
Les 21 et 26 mars 1935, nous renouvelâmes cette expérience sur un autre sujet beaucoup plus jeune, selon le même *modus operandi*.

Expérience N° 6.

M. A., homme, 27 ans, 82 kgr. bien portant, à jeun depuis la veille au soir.

Le 21 mars étude de la baisse de la glycémie sous l'effet du jeûne seul. Trait pointillé.....

Le 26 mars étude de la baisse de la glycémie après absorption à 9 heures de trente pilules d'Insuline F. Traits longs——.



Le graphique correspond aux chiffres suivants :

pour l'hypoglycémie de jeûne :

Temps	Glycémie
10 h.	0,69
12 h.	0,68
14 h. 30	0,67
17 h.	0,66

et pour l'hypoglycémie provoquée :

Temps	Glycémie
10 h.	0,64
12 h. 15	0,63
14 h. 30	0,595
16 h. 45	0,47
19 h.	0,50

Les résultats obtenus sont sensiblement les mêmes que précédemment avec comme sensations dominantes le malaise général, le froid et la fatigue.

Toutes les fois ces symptômes s'atténuèrent d'eux-mêmes en fin de journée pour disparaître complètement après le repas du soir consécutif.

Pour toutes nos expériences, nous fîmes doser les glycémies par un jeune pharmacien, interne des hôpitaux, selon la

méthode du professeur Baudouin, de beaucoup la plus simple, la plus rapide et la plus précise. Pour chaque prise de sang, nous faisions faire *immédiatement* et devant nous deux dosages dont les chiffres ne différèrent que de quelques milligrammes par litre et dont nous prenions la moyenne.

La sensation de froid éprouvée par les sujets au cours de ces expériences s'accorde parfaitement avec ce que communiquaient J. W. Trevan et Ellen Boock en 1926, à Genève, à la Conférence Internationale d'Hygiène de la Société des Nations. Etudiant les convulsions produites sur des souris par l'injection d'Insuline, voici le tableau qu'avaient dressé ces deux auteurs :

	Température		Nombre de souris	
	Extérieure	du corps des souris	total	ayant eu des convulsions
Souris normale	19°	34°8	20	
Après injection d'Insuline.....	19°	31°2	20	3
Souris normale	22°	32°8	17	
Après injection d'Insuline.....	22°	30°5	17	0
Souris normale	38°	37°9	30	
Après injection d'Insuline.....	38°	37°1	27 (trois souris moururent)	15

Nous pensons, après les expériences précédentes, pouvoir être autorisé à écrire que l'Insuline administrée par voie buccale, avec une présentation appropriée, cause une hypoglycémie nette dont le maximum se produit sept heures environ après l'ingestion et dont l'effet dure une dizaine d'heures.

Le Dr Guido Taccani, de Milan, que nous n'avons pas l'honneur de connaître, étudiant le même sujet que nous, obtint en août et octobre 1935 des résultats absolument semblables aux nôtres.

A deux sujets chez lesquels le métabolisme des hydrates de carbone était normal, Taccani fit prendre de l'Insuline en pilules ; voici les résultats qu'il a publiés :

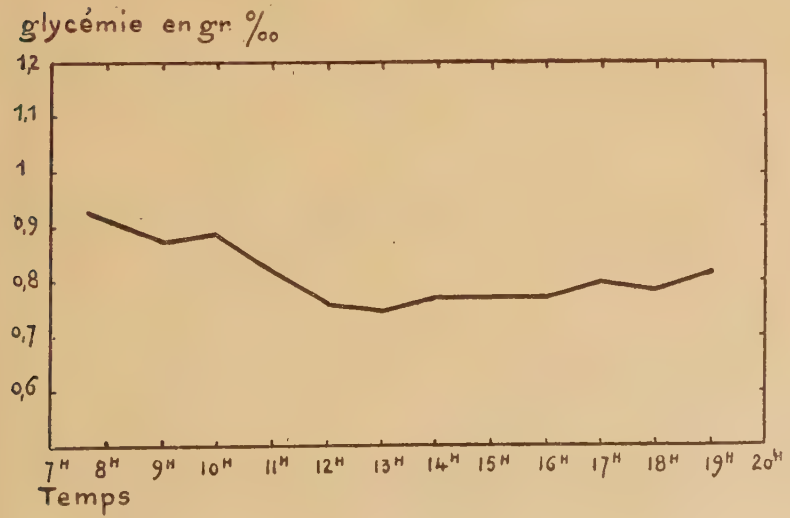
1° C. F..., 49 ans, portefaix. Traité à l'hôpital pour pneumopathie ; absence de sucre dans l'urine.

Le 8 août 1935, purgation avec du citrate de magnésie.

Le 9 août 1935 à 7 h. 45 prélèvement de sang pour le dosage de la glycémie ; à 8 h. absorption de 15 pilules d'Insuline et successivement toutes les heures de 9 h. à 18 h., prélèvement de sang pour la détermination de la glycémie (micro-méthode de Bang).

Voici les résultats de l'épreuve :

7 h. 45	Glycémie à jeun	0,93 ‰
8 h.	Absorption de 15 pilules d'Insuline	
9 h.	Glycémie	0,89
10 h.	—	0,90
11 h.	—	0,82
12 h.	—	0,77
13 h.	—	0,75
14 h.	—	0,78
15 h.	—	0,78
16 h.	—	0,78
17 h.	—	0,80
18 h.	—	0,79
19 h.	—	0,81

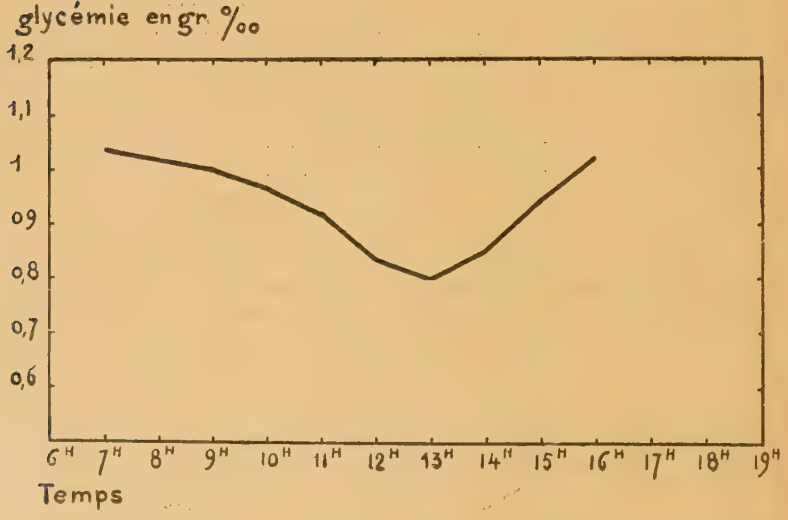


Pendant l'épreuve le patient n'a pris qu'un peu d'eau et n'a accusé aucun trouble.

2° C. A..., 67 ans, facteur. Traité à l'hôpital pour insuffisance mitrale ; absence de glucose dans l'urine.

Le 21 octobre 1935, purgation ; le lendemain comme pour le cas précédent prise de sang d'heure en heure :

7 h.	Glycémie à jeun	1,04 °/oo
8 h.	Absorption de 20 pilules d'Insuline.	
9 h.	Glycémie	1,00 °/oo
10 h.	—	0,97
11 h.	—	0,92
12 h.	—	0,84
13 h.	—	0,80
14 h.	—	0,86
15 h.	—	0,94
16 h.	—	1,02



Durant l'épreuve le patient a été tenu à jeun et il n'a ressenti aucun trouble.

Ces expériences, conclut G. Taccani, nous ont démontré que chez un individu dont le métabolisme des hydrates de carbone est normal, l'Insuline par la voie buccale provoque

un abaissement du taux de la glycémie qui atteint un minimum 5 heures après l'administration du médicament.

Ainsi se trouvent confirmées nos propres expériences de novembre et décembre 1934, février et mars 1935, que l'on peut expérimentalement obtenir de l'hypoglycémie avec de l'Insuline prise *per os*.

CHAPITRE VI

PREUVES CLINIQUES

Nous terminerons notre étude de l'action de l'Insuline administrée par la voie buccale, en recherchant quels effets elle permet de constater après avoir été ingérée par des malades présentant les différents symptômes pathologiques qui sont habituellement traités par des injections d'Insuline. Nous tenons à renouveler ici la déclaration que nous faisions dans notre Introduction : notre but n'est pas de faire une étude de la thérapeutique du diabète, ni de toute autre affection justiciable de l'Insuline, en donnant celle-ci par la bouche. Ce que nous recherchons est de savoir si l'on peut cliniquement constater une action de l'Insuline *per os* par une modification des symptômes pathognomoniques.

Pour la clarté de notre exposé, nous avons classé les observations cliniques que nous avons relevées dans la littérature, qui nous ont été bénévolement communiquées par leurs auteurs, ou que nous avons recueillies nous-même, en cinq paragraphes :

1° Vomissements acido-acétoniques.

2° Cures d'engraissement.

3° Hyperglycémies et glycosuries.

4° Altération de la circulation sanguine : Hypertension, oblitération artérielle.

5° Actions diverses : modification du taux de l'hémoglo-

bine et du nombre des hématies, dysménorrées et stérilité temporaire.

1° Vomissements acido-acétoniques.

Dans un rapport à la Société Catalane de Pédiatrie, publié en 1928, le Dr Miralbell, Médecin-Directeur de l'Hôpital des Enfants-Malades de Barcelone, a communiqué les résultats qu'il avait obtenus dans le traitement préventif et curatif par l'Insuline buccale, de vomissements acido-acétoniques chez des enfants.

Les pilules étaient broyées dans un mortier de porcelaine blanche et la poudre ainsi obtenue, mélangée d'un peu de lait, était présentée avec le biberon habituel.

Le travail du Dr Miralbell, entrepris à l'instigation du Professeur Roig-Raventos, porte sur quarante-neuf observations d'enfants dont plusieurs accusaient de six à huit accès par jour.

Insulinothérapie chez des enfants vomisseurs.

Résultats	Accès périodiques	Choc	Complications
Disparition rapide	12	2	0
— lente	4	0	0
— nulle	1	0	0

« Comme l'on voit, écrit le Dr Miralbell, les résultats « furent remarquables. Sur 17 cas uniquement traités par des « pilules d'Insuline, nous n'avons constaté qu'un seul insuc- « cès et encore parce que les pilules furent expulsées par « vomissements et qu'il y eut par la suite de nouveaux accès. « Dans tous les autres cas, la guérison se manifesta rapidement ; « dans quelques-uns mêmes (dans le cas N° 9 par exemple) « en même temps que la température descendait de 40° à « 37°, les vomissements continuels et d'apparence mena-

« çante s'arrêtaient instantanément. La disparition rapide. « en quelques heures, de l'apparence toxique fut heureusement « obtenue dans la majorité de nos cas, avec des doses journa- « lières de 3 ou 4 fois une ou deux pilules, selon l'âge du sujet.

Prophylaxie par l'insuline chez les enfants qui, jusque-là, souffraient de vomissements périodiques :

Traitement avec	Plus d'accès	1 ou 2 accès plus espacés et moins violents	Plusieurs accès espacés et bénins	Aucune amélioration
Alcalis seuls	2	6	2	1
Alcalis et hépatine.	1	2	1	0
Alcalis et bile.....	2	1	0	1
Alcalis et pilules d'Insuline.....	6	1	1	0

« Avec l'hépatine le résultat ne fut pas concluant ; avec la « bile il fut un peu plus significatif, mais l'amélioration fut « extraordinairement remarquable chez les enfants soumis « à l'Insuline buccale ; sur huit enfants traités avec cette « médication, six n'eurent plus jamais d'accès et les deux « autres furent sensiblement améliorés. »

L'auteur catalan conclut ainsi : « L'on objectera que « l'Insuline prise *per os* est inactivée par les sucs gastriques. « *En fait*, l'Insuline en pilules a donné des résultats ; elle « agit avec une activité plus ou moins grande : rapidement « sur les vomissements, lentement sur la fièvre, plus len- « tement sur l'acétonurie. »

2° Cures d'engraissement.

Sauf erreur de notre part, le premier auteur qui ait tenté des cures d'engraissement avec l'Insuline administrée *per os* fût le Professeur Vogt, de l'Université de Tubinge. Il débuta tout d'abord en 1926 par un traitement mixte, en combinant

l'administration de l'Insuline sous ses deux formes, injections et pilules.

Ses observations portèrent sur 25 cas ; il débuta avec des injections et continua avec des pilules ; il obtint ainsi dans tous les cas une augmentation de poids progressive sans le moindre trouble. Il supprima alors les injections d'Insuline et poursuivit ses essais avec les seules pilules. Après huit jours de ce traitement il obtint des augmentations de poids de 1 à 2 kilos en moyenne ; l'appétit de ses patients, dit-il, augmentait puissamment, et il conclut que la cure d'engraissement par l'Insuline surclasse toutes les autres méthodes.

Peu de temps après, en Janvier 1927, le Dr S. Druesne, de Roubaix, nous communiqua l'observation suivante, dont nous le remercions bien sincèrement :

« F... Mariette, 18 ans, bonne santé antérieure, se met à maigrir en février 1926, puis se plaint de douleurs abdominales avec gonflement du ventre. Appelé, je constate état général très mauvais, amaigrissement de 6 kilogrammes en deux mois, ventre météorisé et douloureux avec zones de matité et gâteaux durs perceptibles à la palpation. Diagnostic, péritonite tuberculeuse. Deux chirurgiens appelés confirment le diagnostic et refusent d'opérer vu l'état précaire de la malade. A cette date, vers le 10 mars, je prescris 4 pilules par jour d'Insuline buccale, sans autre traitement, l'état paraissant désespéré. Dans les huit jours qui suivent, une amélioration sensible se poursuit, le ventre est moins sensible, le ballonnement disparaît, l'appétit devient bon. Dans les deux mois qui suivent, la malade grossit de 4 kilogrammes par mois et reprend ses occupations. Actuellement, elle a grossi de 19 kilogrammes, elle ne présente plus trace de maladie. A signaler qu'elle n'a plus les mains et les pieds bleus et n'a plus eu d'engelures cet hiver. »

En 1927 également le Dr C. Mœwes, chef de service à l'Hôpital de Berlin-Lichterfelde, fit une étude comparative de l'emploi de l'Insuline en injections et en pilules dans les cures d'engraissement ; voici ses résultats tels qu'il les publia :

Traitement par injections.

		Augmentation de poids kg.	Glycémie	Durée du traitement en semaines
1. Kb.	Asthenie	+ 2	0,8	4
2. Kr.	Asthenie Enteroptos ..	+ 4,6	1	8
3. W.	Asthenie, Vegetal Neur	+ 3	0,8	3
4. Bi.	Defatigatio	0	0,8	3
5. Wo.	Defatigatio Gon.	+ 1	1	2
6. Sch.	Asthenie-Cholecys	0	0,9	2
7. Kü.	Defatigatio	+ 1	0,8	1 1/2
8. Pa.	Asthen. Bronch. athm..	+ 4	0,7	3 1/2
9. Pr.	Asth. Hyst. Anorexie..	+ 2	0,9	2
10. Lü.	Asthenie (Anämie)....	+ 3	0,7	3 1/2

Traitement par pilules d'insuline.

		Augmentation de poids	Glycémie	Durée du traitement en semaines
1. Fl.	Asthenie Enteropt....	+ 4,5	1	6
2. Pf.	Asthenie	+ 3,4	1	6
3. Pf.	Asthenie Dyspepsie...	+ 1	1	3 1/2
4. X.	Asthen Defatigatio...	+ 1,8	0,8	2
5. J.	Asthenie	+ 0,5	0,8	2
6. Ha.	Asthenie Defatigatio..	+ 3	0,7	3
7. Pn.	Asthenie Défatigatio..	+ 2	0,7	3
8. Bo.	Defatigatio	+ 5	0,8	5
9. Gr.	Allgem. Asthenie	+ 9,5	0,8	6
10. Schn.	Asth. Veget. Neurose..	+ 2	0,8	2

Moewes conclut qu'il ne voit aucune différence dans l'efficacité respective des deux modes de traitements, l'Insuline buccale permettant d'obtenir les mêmes résultats que les injections.

En février 1928, le Dr Privat, de Chaville, voulut bien nous communiquer le cas d'une malade atteinte de cancer du pancréas, qui émettait sept litres 1/2 d'urine avec une glycosurie totale de 320 grammes. Traitée en désespoir de cause avec des pilules d'Insuline, voici les résultats constatés : nous transcrivons : « le sucre urinaire n'a pas varié mais la

« malade a augmenté d'un kilo en dix jours, les forces ont été « considérablement accrues, la vue a été extraordinairement « améliorée au point de pouvoir faire de la lingerie pendant « quatre heures consécutives et la polyurie a passé de 7 litres ½ « à 4 litres. »

Le même cas avait été traité antérieurement par des injections d'Insuline, ce qui conduit l'auteur à la conclusion suivante :

« Il est clair que le traitement aux pilules d'Insuline a « donné un résultat plus favorable en 10 jours que le traite- « ment par injections en 20 jours. »

En septembre 1929, le Dr Freud, Professeur chargé de cours de la Clinique Pédiatrique de Vienne publia un important travail sur les cures d'engraissement au moyen de l'Insuline prise par la voie buccale dont nous rapportons ci-dessous les principales observations ; cet auteur fit plusieurs séries d'études : une série sur des nourrissons, une autre sur des enfants plus âgés et une troisième sur des adultes, afin de prévenir l'objection de ne s'être adressé qu'à de jeunes organismes en voie de croissance.

La façon dont le poids de ses sujets a augmenté lui a paru présenter un intérêt particulier : ses courbes de poids montraient des fluctuations caractéristiques, une petite augmentation en suivait une grande et vice-versa.

La dose employée pour l'engraissement par l'Insuline buccale fut quotidiennement chez les petits enfants jusqu à 12 kilos, de trois pilules d'une unité clinique chaque. Chez les enfants de 12 kilos à 30 kilos, de trois fois deux pilules de quatre unités cliniques chaque ; chez les patients de 30 kilos à 56 kilos la dose quotidienne moyenne fut de neuf pilules de quatre unités cliniques chaque.

Avec ces doses l'augmentation de poids commençait à se manifester généralement au milieu de la première semaine de traitement, mais dès les premiers jours avant l'augmentation

de poids, l'on pouvait déjà constater un accroissement notable de l'appétit ainsi qu'une amélioration surprenante des symptômes subjectifs. En faisant prendre les pilules d'Insuline vingt minutes avant l'heure des repas, Freud n'a jamais observé de symptômes d'hypoglycémie. Pour les nourrissons dystrophiques, les courbes de poids à partir de la fin de la deuxième semaine de traitement, au lieu d'accuser d'amples fluctuations, présentaient la même forme régulière que celle des nourrissons normaux et bien portants.

L'allure de la courbe vers la fin de la cure est aussi très remarquable, voici ce qu'écrit Freud : « Je n'ai poursuivi « aucun traitement au delà de huit semaines car déjà dans « la septième et presque toujours vers la fin de la huitième « il ne se produisait plus chez les adultes d'augmentation « sensible. De même les grandes fluctuations que j'avais vu « se manifester régulièrement pendant la première et la deu- « xième semaine paraissaient terminées. Les patients présen- « taient alors l'aspect euphorique obtenu à la suite des cures « d'engraissement ordinaires. Sur 77 patients traités par « l'Insuline buccale quatre seulement n'ont pas grossi. Chez « l'un d'eux j'essayai l'Insuline en injections sans plus de « succès. »

Voici quelques observations-types correspondant à chacune des quatre séries d'expériences du professeur viennois :

Série I. — *Engraissement à l'Insuline buccale chez les nourrissons*, 37 cas.

1er Cas. — Charles R..., 3 mois 1/2, poids 3.200 grammes. Enfant blafard, atteint de furonculose, pleurant sans cesse, et sans appétit. Trois fois par jour, 1 pilule d'une unité clinique.

1re	semaine	augmentation de poids	360 grammes
2e	—	—	280 —
3e	—	—	225 —
4e	—	—	240 —
5e	—	—	110 —
6e	—	—	200 —

L'enfant après six semaines avait donc pris 1.415 grammes. Dès le quatrième jour du traitement, l'appétit avait tellement augmenté que l'enfant criait pour avoir ses biberons, tandis qu'avant, il refusait toute alimentation.

La quantité de nourriture n'a jamais variée, la furonculose a été guérie, la vitalité est revenue et l'enfant a remarquablement profité.

2e Cas. — Marthe L..., 7 mois, 5.200 grammes. Enfant nerveuse, sans appétit. Bronchite chronique. Sueurs fortes et fréquentes. Pirket négatif. Cure de six semaines avec trois fois par jour, 1 pilule d'une unité clinique. Augmentation de poids en six semaines : 920 grammes. Poids final 6.120 grammes. Bon développement et après deux autres mois, la bronchite était guérie.

Série II. — *Engraissement à l'Insuline buccale chez les enfants au-dessus de 2 ans*, 22 cas.

Il s'agissait avant tout d'enfants relevant de maladie, sans appétit, donc de convalescence très lente, ou bien d'enfants entre 2 et 4 ans, d'appétit difficile depuis leur naissance et réfractaires à tous les régimes essayés, changement d'air, cure arsénicale, etc...

1er Cas. — Paul R..., 7 ans, 18 kilogrammes, enfant pâle, relevant d'une diphtérie grave, présenté par ses parents comme ayant été autrefois très vif ; maintenant abattu, légèrement frileux, sans appétit. Bains de mer, cures de quassia-amara, d'arsenic, de fer, sans succès. Pendant six semaines : trois fois par jour, 1 pilule d'Insuline de quatre unités cliniques.

Première semaine, augmentation de poids de 1 kgr. 600.

Augmentation de 5 kgr. 200 pendant toute la cure.

La première semaine, l'appétit fut remarquable ; dans ce cas, comme je l'ai signalé plus haut, il y eut de grosses fluctuations de poids pendant et aussitôt après la fin de la cure. Comme je l'ai vu plusieurs fois dans cette méthode, pendant la troisième semaine, l'enfant perdit, sans aucune cause appréciable, 700 grammes en moins de trois jours : dans les deux jours suivants, il en reprit 850. Après la fin de la cure, l'enfant avait pris 500 grammes et à partir de ce moment, la courbe resta stationnaire.

2e Cas. — Lucie R..., 4 ans 1/2, fille unique, très gâtée, parents nerveux, nerveuse elle-même, sans appétit, frêle. Traitements divers pour stimuler l'appétit, arsenic, changement d'air, sans succès. Cure de huit semaines d'Insuline buccale avec deux deux fois par jour 1 pilule de quatre unités cliniques.

Dès la première semaine, amélioration de l'appétit et de l'état général. Comme précédemment pendant et après la cure, fortes fluctuations de la courbe de poids ; augmentation totale de 3 kgr. 900. L'on peut en outre, faire remarquer qu'avant l'emploi de l'Insuline, l'on avait, chez cette enfant, essayé le repas au sucre de Depisch, sans aucun succès.

3e Cas. — H. H..., 4 ans. Après une diphtérie sévère, amaigri au point de ne plus être qu'un squelette, très pâle, rejetant tout aliment, ne pouvant être nourri que de force. Après une cure d'engraissement de huit semaines au moyen d'Insuline buccale, avec deux fois par jour, 1 pilule de quatre unités cliniques, cet enfant a repris avec un meilleur appétit son apparence antérieure et son poids de 21 kilogrammes.

Série III. — *Engraissement par l'Insuline buccale chez les adultes en bonne santé mais sans appétit*, 7 cas.

a) Patients pour lesquels la quantité de nourriture pendant la cure n'a pas varié, 3 cas.

1er Cas. — Gustave K..., portier, blême, asthénique, passé à la radioscopie. Pas de lésion interne ni physique, ni pathologique. A été traité par le changement d'air, l'arsenic, le quassia-amara, la cure ordinaire de régime pour l'engraissement, sans aucun succès. Pendant six semaines : trois fois par jour, 3 pilules d'Insuline buccale de quatre unités cliniques chaque.

Augmentation de poids pendant la cure, de 2.600 grammes.

La première semaine sans cause discernable, perte de 1.500 grammes repris en moins de quatre jours. A la fin de la cure, perte de 300 grammes réduisant l'augmentation à 2.300 grammes.

2e Cas. — Philippe S..., 47 ans, instituteur. Très surmené, sans appétit, blême, insomnie. Aspect terreux. Organes internes sans cas pathologique, ni à l'inspection, ni à la radioscopie. Pendant une cure de six semaines à l'Insuline buccale, avec chaque jour, trois fois 3 pilules de quatre unités cliniques, a augmenté de 3 kgr. 100. Chez ce patient, aucune diminution de poids ne fut constaté ni pendant ni après le traitement.

b) Patients auxquels on a donné autant de nourriture que l'a exigé l'appétit augmenté par la cure d'engraissement à l'Insuline buccale, 4 cas :

1er Cas. — G. L..., 17 ans, légèrement anémique, menstruations irrégulières, 47 kilogrammes, organes internes sans lésion pathologique, ni à l'inspection, ni à la radioscopie ; dégoût de tout aliment, se force pour manger. Après une cure d'Insuline buccale de huit semaines à raison de trois fois 3 pilules de quatre unités cliniques par jour, la malade a augmenté de 4 kgr. 1/2 avec un très fort appétit.

Dans l'année qui suivit la cure, son poids s'est élevé à 60 kilogrammes. L'appétit resta bon et l'apparence saine.

Série IV. — *Cure d'engraissement à l'Insuline buccale chez des convalescents ou des adultes malades*, 11 cas.

Le cas suivant de cachexie paraît particulièrement instructif.

Dora K..., 46 ans, carcinome mammaire inopérable. Depuis le début de sa maladie, environ six mois, a perdu 14 kilogrammes. Elle pesait au commencement de la cure d'Insuline 46 kilogrammes. Elle reçut pendant huit semaines chaque jour trois fois 3 pilules d'Insuline buccale de quatre unités cliniques chaque, et a malgré le progrès rapide de sa maladie, augmenté de 15 livres.

2e Cas. — Richard L..., 22 ans, convalescent après empyème thoracique, résections costales et anorexie des plus graves. Cure de huit semaines avec : trois fois par jour 3 pilules d'Insuline buccale de quatre unités cliniques. Dès la première semaine, l'appétit s'améliore et le poids augmente de 5 kgr. 600.

Le plus grand nombre des patients de cette quatrième série d'essais était atteint de tuberculose pulmonaire.

Un exemple instructif pour l'efficacité de l'engraissement par l'Insuline buccale pendant cette maladie est montré par le cas suivant :

F. P..., 19 ans, phtisie caverneuse des deux sommets, très grave anorexie non influençable par le quassia-amara, l'arsenic

et la cure dans un sanatorium. Cure d'Insuline de huit semaines avec : trois fois par jour 3 pilules d'Insuline buccale de quatre unités cliniques.

Dès la première semaine, l'appétit reparaît, le poids qui, au commencement de la cure était de 49 kgr. 1/2 est monté à 56 kilogrammes malgré un accès de fièvre pendant la septième semaine.

Ces faits furent confirmés en novembre 1929 par Knorr, de Budapest, qui renouvela les expériences de Freud, avec l'Insuline buccale sur 41 malades dont 19 tuberculeux, 2 chlorotiques, 9 femmes fortement amaigries par suite de paramétrites graves, 11 malades souffrant d'anémies secondaires.

Pour éviter les redites, nous ne reproduisons pas les observations de Knorr, qui répètent celles de Freud ; les conclusions des deux auteurs sont les mêmes : retour de l'appétit en deux ou trois jours, puis faim intense allant jusqu'à la fringale, augmentation de poids débutant à la fin des huit premiers jours, s'accentuant de la deuxième à la fin de la septième semaine et n'augmentant ensuite que légèrement pour devenir insignifiante de la neuvième à la douzième semaine. Neuf des malades traités revus six mois après la fin de la cure avaient le même poids qu'à leur sortie de l'Hôpital, sauf un qui avait perdu 75 % de l'augmentation acquise par le traitement.

Nous avons retrouvé des conclusions absolument pareilles publiées par le Professeur Winkler, de Vienne, Courtois, de Paris, Landecker, de Lugano, Bloch, Pick, de Berlin, et dans de nombreuses observations inédites qui nous ont été obligeamment communiquées par leurs auteurs.

3° Hyperglycémies et glycosuries.

C'est dans la lutte contre les causes de ces symptômes pathologiques que l'Insuline est actuellement le plus fréquemment employée, aussi avons-nous recherché avec un intérêt

tout particulier si ces deux symptômes pouvaient être influencés par l'absorption d'Insuline *per os*, qui nous révélerait ainsi une fois de plus son efficacité.

Comme pour les études rapportées dans les deux paragraphes précédents, le matériel d'expérience employé fut l'Insuline buccale décrite au chapitre II « Pharmacologie ».

Parmi les nombreux cas qu'il nous a été donné d'étudier depuis une dizaine d'années, nous ne rapporterons que les plus caractéristiques.

L'étude la plus originale et la plus persévérante que nous ayions rencontrée est celle de Guido Taccani, de Milan, auquel nous adressons ici un respectueux hommage. Cet auteur a traité les mêmes malades pendant des mois et des années, leur faisant par jour cinq analyses d'urine, dont une portant sur un échantillon de l'urine de vingt-quatre heures ; G. Taccani mesurait et notait soigneusement chaque jour pour chaque patient la quantité d'hydrates de carbone ingérée et le taux du sucre sanguin.

Il publia les observations de quatre malades :

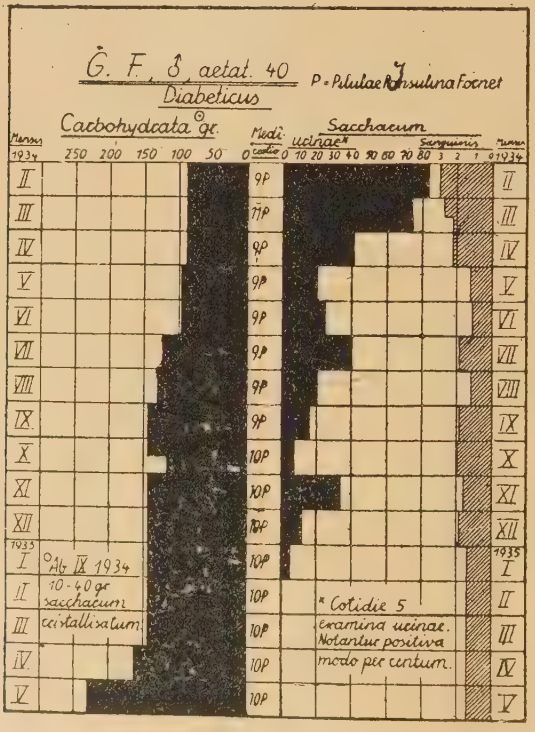
Les trois premiers étaient diabétiques ; ils furent traités et observés, le premier et le deuxième pendant quinze mois et le troisième pendant deux ans ; le quatrième malade n'était pas diabétique, mais présentait une intolérance élective pour le fructose, supportant tous les autres hydrates de carbone. L'absorption de fructose lui causait des coliques sévères, une glycosurie de 45 grammes par litre et une hyperglycémie à 3,15 %. Le malade fut guéri de son idiosyncrasie en quatre mois de traitement à l'Insuline buccale. C'est un cas fort intéressant.

Voici les quatre observations qu'a communiquées G. Taccani, avec les diagrammes correspondants ; ceux-ci indiquent, à gauche la quantité d'hydrates de carbone apportée chaque jour par les aliments ; au milieu le nombre de pilules d'Insuline buccales prises quotidiennement, à droite la quantité de

sucre urinaire et à l'extrême droite, en hachures, le taux de la glycémie. Pour l'urine, les chiffres indiqués en face de chaque mois sont ceux de la moyenne des 150 analyses faites mensuellement.

Au début tous les malades furent mis à un régime quotidien de 30 calories par kilo de poids ; ces 30 calories étaient composées de la façon suivante : hydrates de carbone 2 gr. 5, graisses 2 grammes, albuminoïdes 1 gramme. Après quelques jours de ce régime, l'on commençait le traitement à l'Insuline buccale.

Cas n° 1. — G. F..., homme, 40 ans. Diabète découvert à l'occasion d'une furonculose. Avec un régime réduit à 80 grammes

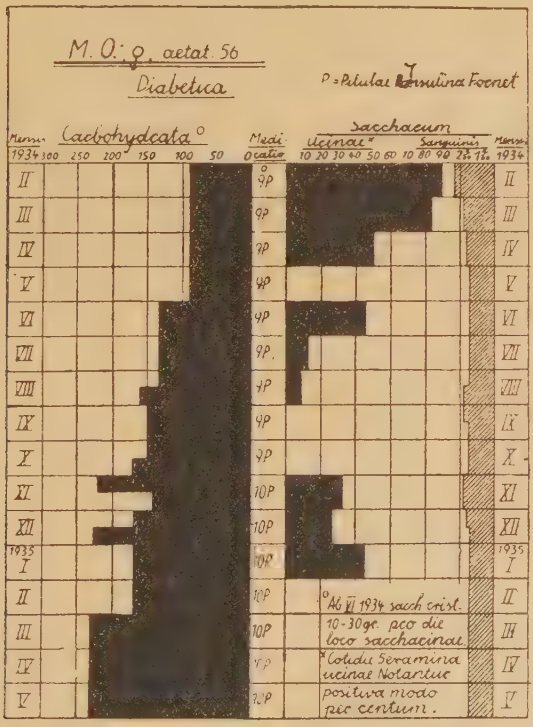


d'hydrates de carbone, la glycémie est de 3 grammes ‰ et le sucre urinaire s'élève en moyenne à 24 grammes par litre.

Le régime et différentes thérapeutiques antidiabétiques

n'avaient pas réussi à désucrer le malade. On lui fit alors prendre par jour 9 pilules d'Insuline buccale. Ce n'est que le seizième jour que quelques-unes des analyses d'urine la montrèrent sans sucre, la glycémie étant de 1,4 ‰. A la fin du troisième mois de traitement, la glycémie n'est plus que de 1,25 ‰. Après une année de traitement ininterrompu à l'Insuline buccale, le patient supporte 140, 160 et enfin 250 grammes quotidiens d'hydrates de carbone ; il peut prendre trois cuillerées à café de sucre cristallisé sans que l'on trouve de glucose dans ses urines et sans que sa glycémie dépasse 1,4 ‰. Il se sent bien et continue son traitement à l'Insuline buccale.

Cas n° 2. — M. O..., femme, 56 ans. Se plaint de fatigue et d'amaigrissement. Avec un régime comprenant 80 grammes d'hydrates de carbone le taux du sucre urinaire est de 12 gr. 5 par litre et celui du sucre sanguin de 2,3 ‰. Dix-sept jours



après le début du traitement à l'Insuline buccale, l'on commence à trouver un analyse d'urine négative et quatorze jours plus tard l'urine ne contient plus en moyenne que 7 gr. 5 de sucre par litre, mais le taux de la glycémie reste élevé. Après

un deuxième mois du même traitement, la glycosurie et la glycémie descendent au même chiffre, 1 gr. 8 par litre. A la fin du troisième mois de traitement, les analyses d'urine sont toutes négatives, la malade se sent bien et son poids a augmenté d'environ 2 kilogrammes. Durant tout le mois de mai qui suivit, 155 analyses successives d'urine furent négatives et la glycémie est descendue à 1 gr. 4 ‰.

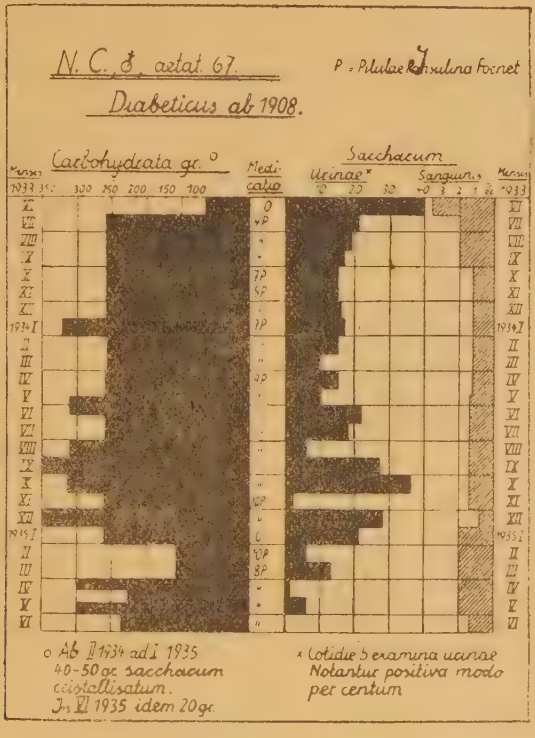
En juin, l'on accorde à la malade un supplément de 40 gr. d'hydrates de carbone, une cuillerée de sucre cristallisé à la place de saccharine à laquelle elle avait seulement droit jusque-là. L'on retrouve alors du sucre dans l'urine, mais celui-ci finit par disparaître sous l'influence du traitement ininterrompu à l'Insuline buccale. Cet équilibre se réalise après plusieurs augmentations successives des hydrates de carbone et la malade arrive à en supporter 230 grammes dont 30 grammes de sucre cristallisé. Les quatre derniers mois de l'observation, toutes les analyses d'urine ont été négatives. La malade se sent bien et continue son traitement à l'Insuline buccale.

Cas nº 3. — N. C..., homme, 67 ans, diabétique depuis vingt-cinq ans. Au début le régime seul suffisait à le maintenir aglycosurique, mais en 1930 il eut un accès de furonculose avec phlegmons ; l'on trouva : sucre urinaire 10 grammes par litre, sucre sanguin 3,8 ‰. Au cours de l'année le patient essaye tous les médicaments antidiabétiques italiens et étrangers, sans résultat. Avec seulement 80 grammes d'hydrates de carbone, il restait glycosurique et avait une glycémie à 3,6 ‰.

En juin 1933, l'on commença le traitement qui dure encore par l'Insuline buccale, d'abord de 3 à 5 pilules par jour. La glycosurie et l'hyperglycémie diminuèrent et ne remontèrent plus malgré une augmentation des hydrates de carbone de 80 grammes à 260 grammes. Au contraire, en maintenant le régime et en augmentant les pilules d'Insuline de 5 à 7 par jour la glycosurie diminue et la glycémie descend à 1,2 ‰. Le malade devint complètement aglycosurique et semble devoir le rester, quelles que soient les modifications qualitatives ou quantitatives des hydrates de carbone de son régime. Différents repas d'épreuve, même très exagérés en hydrates de carbone, n'ont jamais fait monter sa glycémie au-dessus de 1 gr. 2 ‰, à condition de continuer le traitement par l'Insuline buccale et que celui-ci soit équilibré ; ainsi une fois que le malade avait pris 10 pilules en vingt-quatre heures, il eut une crise d'hypoglycémie avec malaise, frissons, sensation de froid, surtout aux mains et aux pieds : I. O. au Pachon 16,5, 17 ; glycémie à 0,8 ‰, alors que le taux moyen habituel était de 1,25 ‰.

Tous ces symptômes disparurent en cessant les pilules et en augmentant temporairement les hydrates de carbone. Depuis

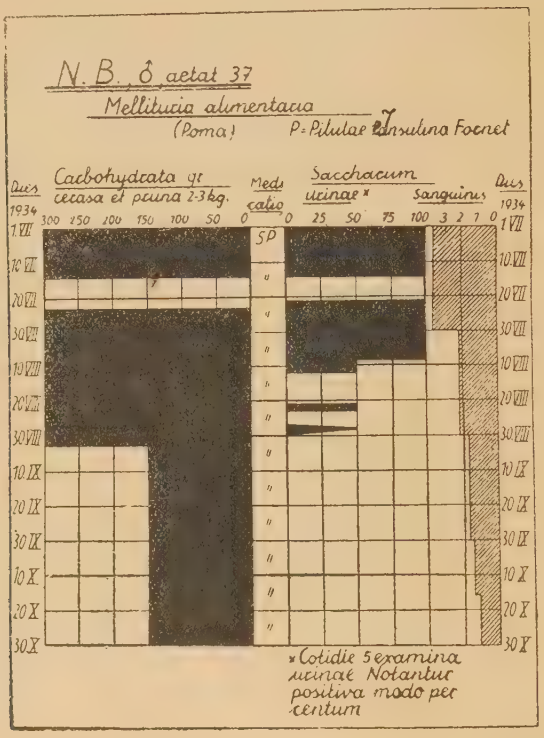
1935, ce malade continue à se bien porter et il a conservé toutes ses facultés tant physiques qu'intellectuelles.



Cas nº 4. — N. B..., 37 ans. En 1933, furonculose ; en avril 1934, sévère broncho-pneumonie : plusieurs analyses d'urine n'ont jamais décelé de sucre. Ne peut supporter aucuns fruits sauf des cerises. En mai 1934, il en mange une quantité exagérée qui fait apparaître dans l'urine 45 grammes de sucre par litre. Des essais répétés montrent que n'importe quelle quantité d'hydrates de carbone est bien supportée, mais qu'après l'absorption de 2 kilogrammes de cerises ou de prunes, l'urine du patient contient 80 grammes de sucre par litre et sa glycémie monte à 3 gr. 2 ‰.

On lui donne alors chaque jour 2 kilogrammes de fruits et en même temps 5 pilules d'Insuline buccale ; après cinq semaines de ce traitement, l'on obtint les premières analyses d'urine sans sucre ; à la fin du deuxième mois de traitement, le malade était aglycosurique et en quatre mois sa glycémie tomba de 2 ‰ à 1,5 ‰, puis à 1,25 ‰ et finalement à 1 ‰. Le malade se sent

bien et supporte maintenant tous les fruits, à condition toutefois de prendre en même temps de l'Insuline.



En résumé :

	Durée du traitement	Glycémie °/₀₀		Glycosurie °/₀₀		Hyd. de C.	
		Avant	Maintenant	Avant	Maintenant	Avant	Maintenant
Cas N° 1.....	15 mois	2,5	1,8	24	0	80 gr.	230 gr.
Cas N° 2.....	15 mois	2,2	1,2	12	0	80 gr.	230 gr.
Cas N° 3.....	24 mois	3,8	1,2	10	0	80 gr.	230 gr.

Guido Taccani conclut en disant : « les cas rapportés « ci-dessus ne nécessitent pas de longs commentaires ; il en « résulte que l'efficacité de l'Insuline prise par la voie buccale

« dans des cas de glycosurie ou d'hyperglycémie légères ou « moyennes a déterminé une amélioration permettant aux « malades de reprendre leur activité et leur travail, à condi- « tion que le traitement soit continué un temps suffisant. »

Les deux observations suivantes concernent encore des malades chez lesquels l'on a pu étudier parallèlement la glycosurie et la glycémie avant et après administration d'Insuline buccale.

La première est de Carrasco Formiguera, qui l'a recueillie dans sa Clinique pour Diabétiques à Barcelone.

Cas n° 525. — D. F. S..., homme, 46 ans, diabétique depuis quinze ans, n'a jamais été traité régulièrement. Depuis longtemps émet plus de 100 grammes de sucre urinaire par jour. Dernièrement sensation de faiblesse ; entré dans la Maison de Santé le 14 mars 1925. Le tableau suivant montre les résultats du traitement.

Dates	Régime			Glycosurie des 24 h.	Glycémie gr. °/₀₀	Nombre de pilules d'insuline
	Albumines	Graisses	H. de C.			
15	60	119	125	123 gr.	4	0
16	60	119	125	40	1	0
17	64	130	95	18	2	0
18	64	130	95	16,3		0
19	73	155	106	14.2		0
20	74	155	110	13,3		0
21	74	155	110	13,2		0
22	74	155	110	7,7	1,95	21
23	74	155	110	8,2		21
24	74	155	110	7,4		21
25	74	155	110	7,6		21
26	74	155	110	8.4	1,2	21
27	98	160	84	4,5		0
28	93	160	72	2,6	1,5	0
29	79	144	78	Traces		0

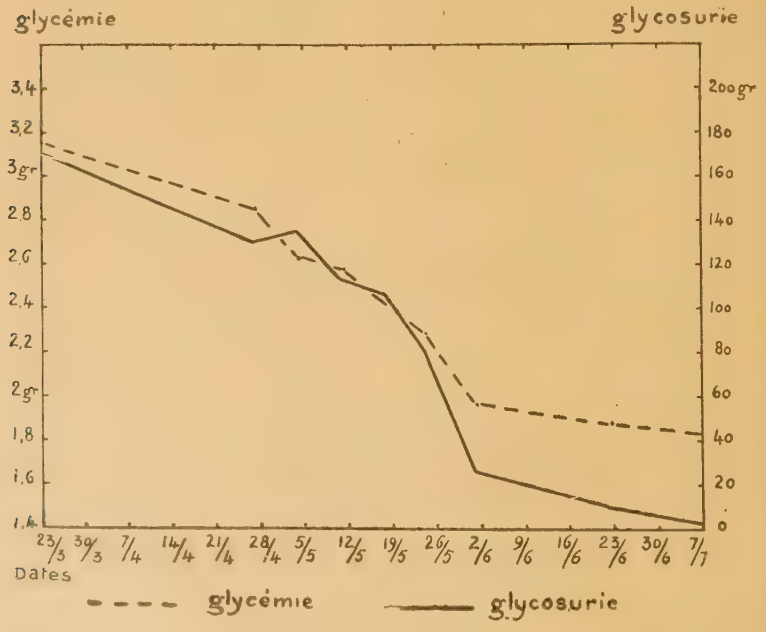
« La chute brusque du sucre urinaire de 13 gr. 2 à 7 gr. 7 par litre et la diminution de la glycémie de 1,95 % à 1 gr. 2 coïncidant avec l'administration de 21 pilules d'Insuline doivent à notre avis être attribuées à l'efficacité de ce médicament. »

Nous avons relevé nous-même l'observation suivante d'après une malade traitée à Paris, sous la direction de notre

ami le Dr Morin, dans un dispensaire de l'Assistance Publique.

Mme M..., 60 ans, sans profession : éthylisme chronique, cirrhose, vient consulter pour « douleurs ». L'examen clinique montre une névrite diabétique, avec élimination de 170 grammes de sucre par jour. La malade est mise au régime minimum d'hydrates de carbone et on lui fait prendre trois fois par jour, trois pilules d'Insuline de quatre unités cliniques chaque. La malade fut suivie pendant quatre mois, le régime et le traitement restant les mêmes ; voici les résultats obtenus et la courbe correspondante.

Dates	Glycosurie des 24 h	Glycémie	Observations
23 mars 36 ...	170 gr. 23	3,14	3 fois 3 pilules d'Insuline par jour
28 avril.....	129 gr. 86	2,82	
5 mai	136 gr. 40	2,65	Diminution des douleurs névritiques
12 mai	116 gr.	2,58	
19 mai	106 gr. 80		
26 mai.....	80 gr.	2,25	
2 juin	25 gr.	2	Cessation des douleurs névritiques
23 juin	12 gr. 5	1,90	
7 juillet.....	7 gr.	1,85	



Conclusion. — Nous avons eu à faire à un cas d'association cirrhose et diabète montrant une certaine Insulino-résistance révélée par la baisse très lente de l'hyperplycémie, beaucoup plus lente que celle de la glycosurie qui céda assez facilement.

De tels cas ont été parfaitement décrits par notre camarade S. Mozis dans sa thèse inspirée par le Professeur M. Labbé.

En 1935, Mozis écrit : « les cas d'association cirrhose et diabète montrent un cèrtain degré d'Insulino-résistance ; le traitement insulinique peut être plus délicat à régler étant donné qu'il faut élever la dose d'Insuline plus qu'on a l'habitude et en prolonger l'action à un taux élevé... Cependant l'examen attentif des observations rigoureusement suivies montre que les malades de cette catégorie restaient sensibles à l'action de cette hormone ».

Maintenant nous allons rapidement rapporter les résultats obtenus par quelques auteurs qui se sont limités sur leurs patients à suivre la marche de la glycosurie et des symptômes subjectifs.

En 1927, le Professeur Katsube, de Tokio, a publié les trois observations suivantes :

Tableau I.

Dates	Traitement	Sucre urinaire par litre	Remarques
7 fév. 1925 ..	Régime habituel + chaque	27 gr.	Symptôme
8 —	jour 4 pilules d'Insuline de		subjectif
9 —	4 unités cliniques, 2 le ma-		
10 —	tin et 2 le soir		
11 —	—		
12 —	—	18 gr.	Amélioration
13 —	—		
14 —	—		
15 —	—	9 gr.	Disparition
16 —	Régime habituel		
17 —	—	20 gr.	
18 —	—		
19 —	—		
20 —	—	25 gr.	Réapparition

Tableau II.

Dates	Traitement	Sucre urinaire par %	Quantité d'urine
8 mars 1925..	Régime habituel + 5 pilules d'Insuline de 4 unités cliniques	2 gr. 5	2 l. 400
9 —	—		
10 —	—		
11 —	—		
12 —	—	1 gr. 5	
13 —	—	0 gr. 5	2 litres
14 —	Régime habituel		
15 —	—		
16 —	—	1 gr.	
17 —	—		
18 —	—	2 gr. 1	2 l. 500

Tableau III.

Dates	Traitement	Sucre urinaire par %	Quantité d'urine
31 mars 1925..	Régime habituel 600 gr. de riz cuit par jour	1 gr. 5	1 l. 500
1er avril	—	0 gr. 4	
2 —	—	0 gr. 4	
3 —	—	0 gr. 6	2,100
4 —	—		
5 —	—	0 gr. 6	1,850
6 —	Chaque jour 5 pilules d'Insuline de 4 unités cliniques chaque		
7 —	—		
8 —	—	0 gr. 2	1,920
9 —	—	0 gr. 2	1,800
10 —	—		
11 —	—	Traces	1,650
12 —	600 gr. de riz sans pilules		
13 —	—	Traces	
14 —	—		
15 —		0 gr. 4	1,850

Conclusions : « Les pilules d'Insuline buccale ont fait « diminuer la glycosurie et ont sensiblement amélioré les « symptômes subjectifs. Au cours des recherches il ne s'est « produit aucun incident. »

Les trois observations qui vont suivre sont inédites, elles nous ont été obligeamment communiquées par les Drs A. Beurnier, Médecin-Commandant des Troupes Coloniales en retraite, R. Rodon, d'Ouzouer-sur-Trésée, et Bodet, de Paris ; que ces auteurs veuillent bien recevoir ici nos remerciements très sincères.

Observation du Dr Beurnier.

« Au début de l'année 1927, je fus appelé auprès de Mme T..., âgée de 65 ans environ, habitant la campagne, pour un état d'asthénie marqué, que ne parvenaient pas à améliorer les fortifiants (granulés, vins composés dans lesquels le sucre a toujours sa place) que prenait cette malade depuis plusieurs mois sans conseils médicaux.

« L'interrogatoire me mit rapidement sur la voie du diagnostic : polyurie, polyphagie, polydipsie, asthénie, troubles sensoriels (engourdissement et fourmillements dans les jambes, névralgie intercostale avec début de zona).

« Un examen extemporané des urines confirma mon diagnostic de diabète avec absence d'albumine, le dosage fait par moi-même le lendemain, m'indiqua 35 grammes par litre pour environ 3 litres d'urine émise par jour. Etat général assez précaire, amaigrissement marqué, faiblesse extrême.

« *Traitement.* — Suppression des fortifiants que j'eus beaucoup de peine à obtenir, liqueur de Fowler, régime, Insuline buccale. Je vis la malade une fois par mois et fis un dosage du glucose toutes les semaines.

« Au bout de huit jours de traitement, le sucre était tombé à 15 grammes par litre, la malade urinait entre 1 lit. 500 et 2 litres, un mois après, il n'y avait plus que 5 à 6 grammes de sucre par litre, moins d'un litre 1/2 d'urine par vingt-quatre heures. L'état général s'améliorait, progressivement. Dix mois après je ne trouvais plus que des traces de glucose et l'état général était très satisfaisant. La malade que je n'ai plus pour ainsi dire revue médicalement depuis le mois de décembre 1927 vit toujours et se porte bien, juin 1936.

« J'ai eu depuis cette époque, l'occasion de traiter avec l'Insuline buccale plusieurs autres malades atteints de diabète ; je puis vous résumer l'observation de 3 d'entre eux que j'ai plus particulièrement suivis, les 3 observations étant calquées l'une sur l'autre je les résumerai en une seule.

« Il s'agit de 3 malades du sexe masculin, âgés de 55 à 65 ans atteints de glycosurie depuis plus ou moins longtemps, avec état général peu touché, sauf pour l'un d'entre eux.

« Dose de sucre avant le traitement 20, 30 et 35 grammes quantité d'urine quotidienne 2 à 5 litres.

« Comme pour la malade précédente, l'Insuline par la voie buccale, fit rapidement diminuer la glucosurie et releva l'état général.

« L'un de ces malades, le plus déprimé, est mort de pneumonie double, cinq ans après le début du traitement ; depuis dix-huit mois, il n'avait plus que des traces de sucre dans ses urines.

« Les deux autres vivent toujours et sont en parfaite santé. Pour l'un deux une analyse d'urine faite le 16 juin 1936 n'a pas montré traces de sucre. »

Observation du Dr R. Rodon.

« M. M..., homme, 42 ans. Antécédents : ankylose lombaire par commotion Examen général de début : le 28 janvier 1927. Tension artérielle : 12-8, au Vaquez, poids 48.850 grammes.

« Aspect général très amaigri, à part l'abdomen qui est plutôt tendu avec circulation collatérale. Se plaint d'une soif très vive et d'affaiblissement marqué, surtout depuis qu'il avait la bouche amère, il y a huit jours. Appétit très bien conservé, pollakiurie.

« Prescription. — Analyse des urines. Résultat : volume : 4 lit. 1/4 par vingt-quatre heures. Sucre : 55 grammes par litre, 222 gr. 20 par vingt-quatre heures.

« 8 février 1927. — Revient après avoir suivi le régime habituel, se trouve mieux, urine moins. Prescription : régime spécial et 9 pilules par jour d'Insuline buccale à quatre unités cliniques par pilule.

« 9 février 1927. — Poids : 50.800 grammes se sent tout à fait bien, urine 2 litres, 83 gr. 35 de sucre par litre, par jour 166 gr. 66. Prescription : 6 pilules par jour d'Insuline buccale à quatre unités cliniques par pilule, pendant dix jours.

« 25 février 1927. — Poids 50.050 grammes se sent toujours bien, urine 2 litres, 84 gr. 60 de sucre par litre, par vingt-quatre heures, 169 gr. 20. Glycosurie sans changement, mais amaigrissement de 750 grammes. Prescription : prendre 9 pilules d'Insuline buccale à quatre unités cliniques par pilule pendant quatre jours, et 8 pilules pendant trois jours. »

6 mars 1927. — Poids : 50.180 grammes, a eu deux jours de lassitude il y a cinq ou six jours, puis s'est senti bien comme avant. A uriné davantage. Urine par vingt-quatre heures : 2 lit. 750. Sucre par litre 33 gr. 33, par vingt-quatre heures : 90 gr. 665. Prescription : même régime, mais 6 pilules par jour pendant dix jours.

16 mars 1927. — Poids 50.250 grammes. Se trouve bien.

Urine 2 lit. 500. Sucre 50 grammes par litre, 125 grammes par vingt-quatre heures. Prescription : régime, mais pas de pilules.

1er avril 1927. — Poids 50.230 grammes, malgré l'absence d'Insuline buccale a continué de se trouver bien. Urine par vingt-quatre heures 2 lit. 750. Sucre par litre : 20 grammes, par vingt-quatre heures 55 grammes. Prescription : régime, 3 pilules, à 1 unité clinique par pilule par jour, pendant dix jours, puis dix jours sans pilules.

29 avril 1927. — Poids 50.180 grammes. Urine par vingt-quatre heures : 2 lit. 250, sucre par litre 62 gr. 50, sucre par vingt-quatre heures 140 grammes. Se sent moins bien, a surtout davantage soif, mais a fait des écarts de régime. Prescription : régime plus strict, 3 pilules par jour d'Insuline buccale à une unité clinique par pilule.

10 mai 1927. — Poids 51.050 grammes. Urine par vingt-quatre heures 2 lit. 500, sucre par litre 45 gr. 45, par vingt-quatre heures 113 gr. 62. Se sent mieux, a moins soif, mais la gorge sèche. Prescription : régime plus strict, pas d'Insuline.

14 juin 1927. — Poids 50.500 grammes. Urine par vingt-quatre heures 2 lit. 500. Sucre par litre 55 gr. 55, par vingt-quatre heures 138 gr. 87.

Cette observation démonstrative en ce que chaque diminution du traitement fut suivie par une recrudescence des symptômes pathologiques peut se résumer dans le tableau ci-dessous :

Prescriptions	9 pil.		6 pil.	9 pil.	6 pil.
Poids	48,850	50,800	50,050	50,180	50,250
Urines	4 l. 250	2 lit.	2 lit.	2 l. 750	2 l. 500
Sucre	222 g. 20	166 g. 66	169 g. 20	90 g. 66	125 g.
Dates 1927	28 janv.	9 fév.	25 fév.	6 mars	16 mars

Prescriptions	0	3 pil.	3 pil.	0	
Poids	50,230	50,180	51,050	50,500	mort par
Urines	2 l. 750	2 l. 250	2 l. 500	2 l. 500	suicide
Sucre	55 g.	140 g.	113 g. 6	138 g. 87	pour cha-
Dates 1927	1er avril	29 avril	10 mai	14 juin	grins inti- mes

Observation du Dr Bodet.

Mme H..., 60 ans, 80 kilogrammes. Diabète découvert en 1931 à Genève alors qu'elle venait consulter pour prurit vulvaire, avait souffert de névrite sciatique en 1920.

Une première analyse d'urine faite à Genève le 22 août 1931, avait montré 40 grammes de sucre par litre pour une émission quotidienne de 2 litres environ. La malade mise au régime, sa glycosurie se maintint à 40 grammes fin août et à 35 grammes en septembre 1931.

Mme H... vint alors à Paris consulter le Dr Bodet qui trouva 170 grammes de sucre pour 2 lit. 1/2 d'urine ; il prescrivit, outre le régime, trois fois par jour 3 pilules d'Insuline de quatre unités cliniques chaque. La glycosurie fut rapidement réduite à quelques grammes ; elle était :

en octobre 1931...	de 3 gr. 30	en décembre 1933.	de 4 gr. 55
janvier 1932....	3 gr. 54	avril 1934.....	5 gr. 35
avril 1932.....	2 gr. 20	juillet 1934....	7 gr. 50
juillet 1932....	6 gr. 78	mai 1935.....	4 gr. 60
octobre 1932...	3 gr. 28	juillet 1935....	0
décembre 1932.	7 gr. 50	décembre 1935.	21 gr. 70
février 1933...	4 gr. 20	mai 1936.....	2 gr. 90
mai 1933.....	0	juin 1936.....	3 gr. 42
août 1933.....	0		

En décembre 1935, la malade qui était momentanément retournée en Suisse, avait suspendu son traitement d'où l'augmentation du sucre urinaire.

Cette observation nous montre une malade qui, toutes choses égales, reste plusieurs années pratiquement aglycosurique sous la seule influence de l'Insuline buccale ; la glycosurie augmente lorsqu'elle suspend le traitement, ce qui fournit la contre-épreuve.

Les mêmes résultats se retrouvent dans les observations inédites suivantes que nous citons rapidement, en remerciant leurs auteurs de nous les avoir communiquées :

Dr Bahrmann, de Berlin :

En 1926 vit baisser la glycosurie d'un malade de 7 ‰ d'abord à 4 ‰ puis à 0,5 ‰, sans autre médication que de l'Insuline buccale.

Le professeur K. Eskuchen, de la Clinique Interne de Zwickau, écrivait le 15 mars 1925 : « Le malade avait une gly-« cosurie très régulière de 140 grammes à 150 grammes par « jour, en même temps il souffrait de grande soif et de lassi-« tude. Sous l'influence des pilules d'Insuline, 9 par jour, ces « symptômes disparaissaient, tandis que la glycosurie descen-« dait lentement à 100 grammes, puis à 80 grammes. Alors nous « avons interrompu le traitement par l'Insuline buccale et la « glycosurie est remontée pour redescendre après l'ingestion de « nouvelles pilules. Nous avons répété cette expérience plu-« sieurs fois et le résultat a toujours été le même. »

Le Professeur Pablo Ferrer-Piera, de la Clinique de Barcelone, écrivait le 15 septembre 1924 :

« Malade II, diabète simple, glycosurie 20 grammes ‰, urines 2.000 centimètres cubes, 9 pilules d'Insuline buccale par jour ; après dix jours de traitement la glycosurie a disparu. Bon état général.

« Malade IV, diabète ancien, urines 2.000 centimètres cubes, glycosurie 37 ‰. Après dix jours de traitement à l'Insuline buccale sans régime spécial, la glycosurie était descendue à 8 grammes ‰. »

Dr Bléron de Charleville :

« Femme de 63 ans, n'avait jamais été traitée pour diabète. Vient consulter, l'examen montre 140 grammes de sucre urinaire par vingt-quatre heures et début d'une plaie grangréneuse. La malade est traitée par l'Insuline buccale. Huit jours après disparition totale de la glycosurie et cicatrisation complète de la plaie gangréneuse. »

Dr Saint-Faust, de Marmande :

« Malade diabétique auquel on devait amputer une jambe ; émettait 65 grammes de sucre urinaire. Traitement par Insuline en injections, baisse du sucre, opération, gangrène diabétique. L'on prescrit au malade qui habite la campagne, 4 pilules d'Insuline de quatre unités chaque par jour, la glycosurie se stabilise à 11 grammes, la gangrène disparaît, la cicatrisation se fait normalement et rapidement.

Dr Léger, d'Etréaupont :

« Un de mes malades se trouvait dans le même cas que moi-

même, avec tous deux 60 grammes de sucre par litre. Après avoir pris régulièrement des pilules d'Insuline pendant une dizaine de jours, mon voisin était descendu à 10 grammes et moi-même à 6 grammes. Continuant toujours le même traitement, nous restons tous deux, aux environs de 5 grammes sans aucun accident. »

Dr Van Tricht, de Monte-Carlo :

Chez un malade atteint de pyodermie très réfractaire à toute médication, constate un taux de glycémie un peu augmenté ; le malade traité par l'Insuline buccale a vu sa pyodermie disparaître en même temps que la glycémie baissait lentement :

30 mai 1935	1,25 ‰
14 juin	1,18 ‰
10 février	1,15 ‰

Dr Tittel, de Vienne :

« Auto-observation : âgé de 60 ans. Souffre depuis onze ans de diabète avec 50 grammes de sucre par litre d'urine. Le seul régime si sévère soit-il, ne peut abaisser la glycosurie qu'à 12 ou 15 grammes par litre ; seul le jeûne pendant vingt-quatre heures peut la réduire à zéro. Avec 9 pilules d'Insuline buccale par jour, ce docteur devient aglycosurique ; il trouve quelquefois au maximum, 4 grammes de sucre urinaire par litre. »

Nous pensons que ces quelques observations nous autorisent à écrire que, sans préjuger en rien de la façon de conduire un traitement antidiabétique, l'absorption d'Insuline buccale fait nettement diminuer le taux de sucre urinaire.

4° Altération de la circulation sanguine. Oblitération artérielle. Hypertension.

Il y a déjà dix ans que Gabriel P. Boyer a publié le premier cas connu d'artérite oblitérante traitée avec un succès évident par l'Insuline buccale. Il s'agissait d'un sujet non diabétique dont l'examen clinique montrait que l'indice oscillométrique était nul, à partir du tiers inférieur de chaque

jambe, avec troubles trophiques marqués des ongles et des orteils : épaississements lamellaires stratifiés, fragmentations incomplètes, canellures profondes ; les gros et petits orteils des deux pieds sont très douloureux spontanément et à la pression ils ont une coloration violacée de mauvaise apparence, les deux pieds sont froids et l'appareil veineux superficiel des pieds et des jambes est le siège d'une atrophie considérable.

« Nous portons le diagnostic d'artérite oblitérante à un stade très avancé des deux membres inférieurs chez un artério-scléreux de 65 ans, avec considérable atrophie musculaire.

« A ce moment l'Insuline est tentée à raison de 10 unités par jour en injections sous-cutanées. Le malade, au bout de quelques piqûres, se refuse énergiquement à les faire continuer, car elles sont très douloureuses et provoquent chez lui la formation de nodules très sensibles. En désespoir de cause, nous lui conseillons, sans grand espoir, d'absorber l'Insuline en pilules. Après quelques tâtonnements exécutés par le malade lui-même et la ration d'entretien étant trouvée, le malade obtint très rapidement les modifications suivantes dont il nous fit immédiatement part :

« La menace douloureuse de gangrène des orteils s'estompe et disparaît complètement pour s'esquisser à nouveau très légèrement et redisparaître jusqu'à ce jour.

« Les pieds sont nettement moins froids.

« Les violentes douleurs spontanées des mollets disparurent pour rester seulement sensibles à la pression. Puis la pression elle-même ne les a plus réveillées (trajet du nerf tibial postérieur). La claudication intermittente bilatérale des deux mollets a diminué progressivement d'intensité. Son plafond, qui, au début, était, au milieu de pénibles douleurs, de 50 mètres au maximum, s'est élevé à 4 kilomètres, sans arrêt appréciable de la part du malade qui ressent simplement une gêne de temps en temps dans les pieds qui deviennent froids.»

Déjà des troubles trophiques avaient été traités avec succès par l'emploi d'Insuline par la voie buccale. Le Dr Tersen, de Saint-Quentin, nous avait autrefois signalé l'avoir employée chez un diabétique atteint de plaie atone profonde de la plante du pied. En dix jours, la plaie avait très notablement diminué, tant en surface qu'en profondeur, se comblant rapidement.

Nous avons nous-même traité dernièrement, dans un Dispensaire de l'Assistance Publique à Paris, sous la direction du Dr A. Morin, chef de Service, une malade dont voici l'observation :

Mme Le..., p. 75 ans. Vient consulter le 21 avril 1936 pour douleurs et refroidissement de la jambe et du pied droits.

L'indice oscillométrique mesuré au Pachon donne les résultats suivants :

au tiers inférieur de la cuisse.....	14
immédiatement au-dessous du genou.....	6
immédiatement au-dessus de la cheville..	0

Nous lui prescrivons de prendre chaque jour, six pilules d'Insuline buccale à quatre unités cliniques chaque. Elle a continué ce traitement bien exactement pendant les trois mois que nous l'avons suivie. Voici les résultats observés :

Dates	Indice oscillométrique		Symptômes cliniques
	genou	cheville	
21 avril	6	0	Pied droit complètement froid.
28 avril	10	6	Les douleurs cessent.
5 mai	12	9	Le pied est moins froid.
12 mai	14	10	
19 mai	10	6	
6 juin	..	..	Bronchite, emphysème.
9 juin	12	11	
16 juin	12	10 1/2	Le pied est tiède.
23 juin	12	10	Pied tiède.
30 juin	14	11	Le pied droit a la même température que le gauche.
11 juillet	16	13	

Nous basant sur ces résultats favorables obtenus dans le

traitement de troubles circulatoires et sur l'antagonisme bien connu de l'Insuline et de l'Adrénaline, nous avons pensé que, cette dernière étant utilisée afin de remonter des tensions artérielles déficientes, nous pouvions employer la première pour faire baisser les tensions artérielles exagérées, après avoir toutefois vérifié que l'hypertension en cause n'était due ni à la syphilis, ni à une azotémie anormalement élevée.

Nous avons poursuivi ces résultats dans le Service de notre Maître et Ami, le Dr René A. Gutmann, à la consultation de Médecine de l'Hôtel-Dieu. Voici quatre des observations que nous avons pu noter, les tensions artérielles furent toutes prises avec le même appareil (Vaquez).

Observation N° 1.

Mlle D..., 74 ans, sans profession, bon état général, B.-W. négatif, urée sanguine 0 gr. 32.

La malade, du 26 octobre 1935, date où sa tension artérielle était de 26-13, au 7 décembre 1935, où la tension artérielle était encore de 25-12 1/2 a suivi un traitement par l'iodure de potassium et le nitrite de soude. A partir du 7 décembre, nous avons fait prendre à la patiente de l'Insuline *per os*. Elle est revenue très fidèlement à la consultation et nous avons pu suivre régulièrement sa tension artérielle.

7 décembre 1935. — Tension artérielle 25-12 1/2.
12 décembre 1935. — — 22-12.
16 décembre 1935. — — 22-11 1/2.
21 décembre 1935. — — 22-11 1/2.

A partir de cette date, ayant dû nous absenter quinze jours, un de nos confrères lui a fait suivre un traitement différent du nôtre. A notre retour, le 11 janvier 1936, nous avons trouvé à notre malade une tension remontée à 25-12 1/2. Nous lui avons fait reprendre de l'Insuline buccale, 9 pilules par jour, et nous avons noté les résultats suivants :

11 janv. 1936. —	Tension artérielle	25-12 1/2	9 pilules p. jour.
18 janv. 1936. —	—	22-12	9 —
1er févr. 1936. —	—	22-10	9 —

8 févr. 1936.	—	—	23-12	3 pil. seulement.
29 févr. 1936.	—	—	23-10	3 —
7 mars 1936.	—	—	24-13	3 —
21 mars 1936.	—	—	24 1/2-13 1/2	3 —
4 avril 1936.	—	—	22-13	9 pilules *pro die*
18 avril 1936.	—	—	21-13 1/2	9 —
2 mai 1936.	—	—	20-12	9 —
6 juin 1936.	—	—	20-11	9 —
20 juin 1936.	—	—	19-11	9 —

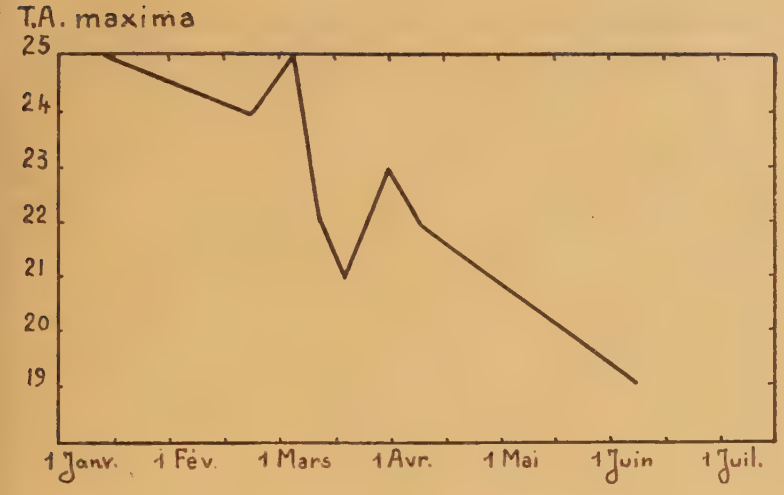
Ce que traduit le graphique ci-dessous :

Observation N° 2.

Mme N..., 60 ans, ménagère. Bon aspect général. Se plaint de bouffées de chaleur avec céphalée, B.-W. négatif, urée sanguine 0,36.

Au moment où la malade vient consulter pour la première fois, 13 janvier 1936, sa tension artérielle est 25-14. Nous lui prescrivons 9 pilules par jour d'Insuline buccale de quatre unités cliniques chaque et nous notons les résultats suivants :

24 févr 1936.	— Tension artérielle	24-12.	
2 mars 1936.	— —	25-13.	
9 mars 1936.	— —	12-10.	Diminution des bouffées de chaleur.
16 mars 1936.	— —	21-10.	
30 mars 1936.	— —	23-12.	
6 avril 1936.	— —	22-13.	
8 juin 1936.	— —	19-10 1/2.	



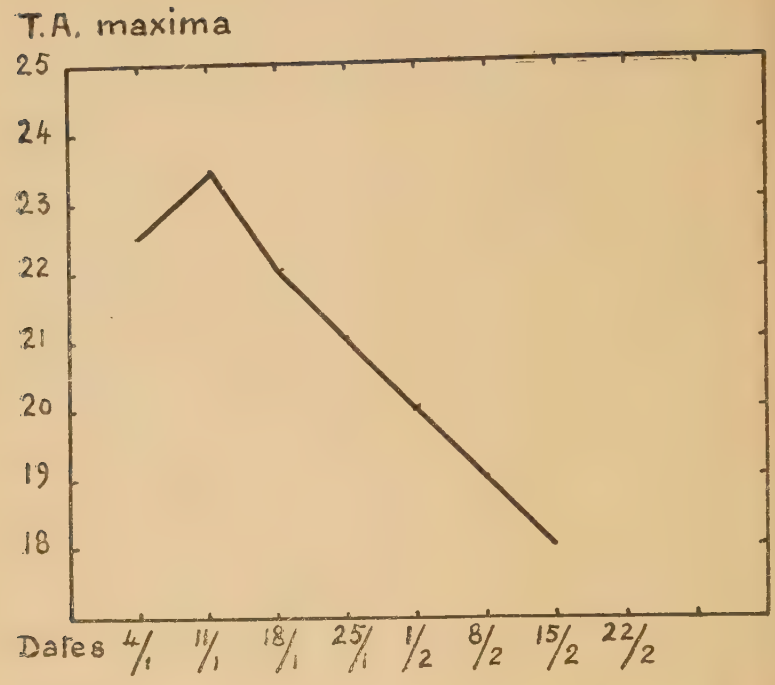
Plus de céphalée, ni de bouffées de chaleur, sensation de mieux être. Depuis la patiente revient de temps à autre à la consultation, la tension artérielle remonte lorsque la malade cesse le traitement, et baisse à nouveau lorsqu'elle le reprend.

Observation N° 3.

M. W..., 60 ans, fonctionnaire retraité. Vient consulter pour des bourdonnements d'oreille. B.-W. négatif. Urée sanguine 0,40. Comme aux malades précédents, nous lui prescrivons 9 pilules par jour d'Insuline buccale de quatre unités cliniques chaque.

Voici les chiffres et la courbe obtenus :

4 janvier 1936.	— Tension artérielle	22 1/2-14
11 janvier 1936.	— —	23 1/2-13
18 janvier 1936.	— —	22-10
25 janvier 1936.	— —	21-11
1er février 1936.	— —	20-12
8 février 1936.	— —	19-10
15 février 1936.	— —	18- 9 1/2



Observation N° 4.

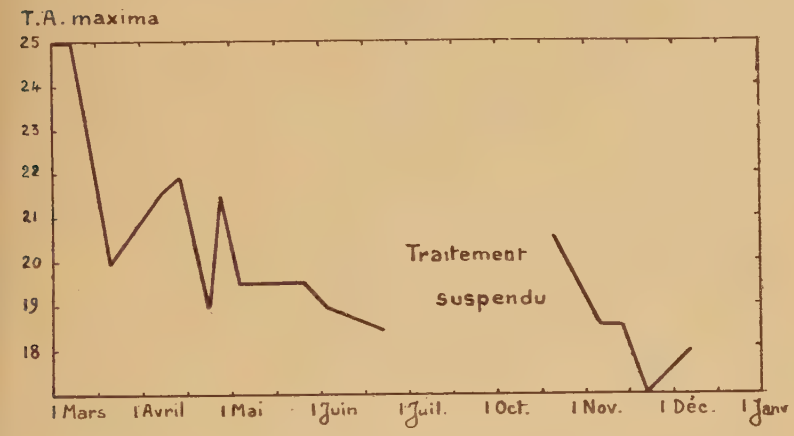
M. J. D..., 51 ans, imprimeur. Se plaint de fatigue générale avec céphalées, surtout au réveil. Pas de saturnisme, B.-W, négatif, urée sanguine 0,33.

Le même traitement que celui prescrit aux malades précédents donna comme résultats :

29 février	1936.	— Tension artérielle	25-16
7 mars	1936.	— —	25-14
21 mars	1936.	— —	20-12 1/2
4 avril	1936.	— —	21 1/2-14
11 avril	1936.	— —	22-14
18 avril	1936.	— —	19-12
25 avril	1936.	— —	21 1/2-12
2 mai	1936.	— —	19 1/2-12
23 mai	1936.	— —	19 1/2-11 1/2
30 mai	1936.	— —	19-11
20 juin	1936.	— —	18 1/2-11

Traitement suspendu pendant les vacances.

20 octobre	1936. —	Tension artérielle	20 1/2-12
4 novembre	1936. —	—	18 1/2-10
9 novembre	1936. —	—	18 1/2-10
23 novembre	1936. —	—	17-10
7 décembre	1936. —	—	18-10



Le malade qui avait suspendu son traitement pendant les vacances, ce qui peut expliquer les chiffres un peu plus élevés retrouvés en octobre, n'a pris pendant les trois derniers mois de l'année 1936 qu'une seule pilule d'Insuline de quatre unités cliniques par jour.

Ainsi, sans préjuger du mécanisme de son action, l'Insuline administrée d'une façon très persévérante par la voie buccale abaisse la tension artérielle d'hypertendus qui ne sont ni syphilitiques, ni hyperazotémiques.

5° **Actions diverses**.

Parmi les actions diverses de l'Insuline, que l'on pourrait qualifier de mineures, tout au moins dans l'état actuel de nos connaissances, nous rangerons :

a) L'action sur le cœur du binôme sucre-insuline ;

b) L'augmentation du nombre des érythrocytes du sang et du taux de l'hémoglobine sous l'influence de l'Insuline ;

c) L'action de l'Insulinothérapie sur les dysménorrées ;

d) L'influence stérilisante de l'Insuline.

a) Association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque.

Nous basant sur les travaux de Pick, D'Osaka, du Professeur Loeper, de Lemaire, de Mougeot et de leurs collaborateurs, de Bickel, du Professeur Rimbaud, de Montpllier, de Kisthinios, de G. A. Martin, de Mougeot, de Royat, déjà cité, qui ont établi l'indication thérapeutique majeure de fournir du glucose au muscle cardiaque et de faciliter au myocarde la reconstitution de sa réserve glycogénée, nous avons comme ces Maîtres employé l'Insuline, mais cette fois par voie buccale, comme médicament propre à maintenir et à refaire la réserve glycogénée.

Nous ne parlerons pas d'expérience, n'ayant à citer qu'une observation unique,et nous nous garderons bien de généraliser; néanmoins nous ne pouvons résister à la joie de la rapporter car elle concerne un homme âgé, très cher à notre cœur :

M. A. T...s, 90 ans, alité, sans lésion cardiaque, très maigre, n'a pu être pesé, tension artérielle au Vaquez 10-5. Bronchite chronique depuis plus de quarante ans par irritation tabagique. A présenté en novembre 1936, une ébauche de gangrène du troisième orteil du pied droit, dissipée par application de Pommade à l'Insuline.

Depuis cinq mois, c'est-à-dire depuis le 1er octobre 1936, est alimenté avec quotidiennement environ un demi-litre de liquide : peu de bouillon, du café, du café au lait, du vin de Bordeaux coupé d'eau, des purées très claires, des crèmes, confitures ou entremets, mais l'ensemble contenant chaque jour 70 gr. à 100 gr. de sucre dont l'assimilation est facilitée.

par quatre unités d'Insuline buccale par jour. Aucune réaction cutanée, ni prurit, ni furoncles, ni troubles oculaires. Tous les quinze jours environ, nous donnons un peu d'adrénaline, XV gouttes par voie buccale chaque jour, pendant trois jours, pour remonter l'état général, par une utilisation rapide du glycogène économisé sous l'influence de l'Insuline.

Nous avons ainsi par cette méthode simple, pu enrayer un processus de désagrégation physique et intellectuelle qui, un certain moment, avait été très menaçant.

b) Modification de la composition sanguine.

Freud, que nous avons déjà cité, a depuis longtemps signalé qu'au cours de ses cures d'engraissement, le taux de l'hémoglobine augmentait chez certains de ses patients mais que cette augmentation ne se manifestait jamais après la première semaine.

En 1929, Zoltan Knorr a repris l'étude du rôle de l'Insuline dans « l'anémie secondaire et la chlorose » ; il a donné à ses malades de l'Insuline en pilules préparées selon la méthode du Dr Fornet.

Voici, entre autres qui n'en sont que la répétition, deux des résultats qu'il obtint :

M. L..., 28 ans, jeune femme qui après une laparatomie pour grossesse extra-utérine ne possède plus, seize jours après sa sortie de l'hôpital, que 3.250.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 62 % d'hémoglobine. Après un traitement de huit semaines par l'Insuline buccale, le nombre des globules rouges s'élève à 4.320.000 et le taux de l'hémoglobine à 81 %.

M. M..., 17 ans, fortement chlorotique (anémique) ne possède avant la cure que 3.760.000 globules rouges au millimètre cube avec un taux d'hémoglobine de 56 %. Après deux

mois de cure à l'Insuline buccale, le taux de l'hémoglobine s'est relevé à 78 %, et le nombre des globules rouges est monté à 4.200.000.

c) Action sur les dysménorrées.

C'est au Professeur Vogt, de Tubinge, travaillant avec E. Christensen et P. Schneller que nous devons les premières notions des effets de l'Insuline sur la fonction ovarienne. Cette fois c'est l'étude de l'action de l'Insuline *per os* qui a précédé et elle a été confirmée par celle de l'Insuline injectée.

Vogt a établi que « le flux menstruel normal répondait « visiblement à l'absorption d'Insuline aussi bien en durée « qu'en abondance. Encore plus significative est l'efficacité de « l'Insuline sur les règles trop abondantes et les ménorragies. « Quarante à cinquante unités cliniques d'Insuline par jour « suffisent ; le traitement insulinique est continué pendant « trois à quatre jours, les pertes diminuent, puis cessent « complètement. »

Le traitement des dysménorrées par l'Insuline injectée a été repris et confirmé par Cotte, de Paris en 1928, Hoffman-Bang en 1930, Abel en 1931, Poulain-Landrieu en 1934, Altschul en avril 1936.

d) Influence stérilisante de l'Insuline.

Vogt, au cours de ses recherches portant sur 112 femmes enceintes et 50 qui ne l'étaient pas, établit que l'influence de l'Insuline était maxima pendant la deuxième moitié de l'intervalle intermenstruel ; pendant la menstruation cette influence diminue sensiblement et est minima peu de temps après la fin des règles. Etant donnée cette inter-dépendance de l'Insuline et du cycle menstruel, il n'est pas étonnant que

de petites doses d'Insuline puissent influencer les hyperménorrées, et que l'absorption d'Insuline puisse causer chez des femelles une stérilisation temporaire.

Cette stérilisation temporaire par voie hormonale avait déjà été obtenue par Haberland qui administrait par voie buccale ou parentérale des extraits d'ovaires de femelles pleines. Knaus obtint les mêmes résultats par l'emploi d'extraits ovariens de femelles non gravides, enfin tout récemment le même effet a été produit avec un extrait placentaire.

Vogt opérant sur des lapines les vit, après quatre semaines d'administration d'Insuline *per os*, un demi-centimètre cube d'Insuline liquide mélangée quotidiennement à leur nourriture, se comporter exactement comme pendant une gestation normale ; elles refusaient l'approche du mâle et ne se laissaient plus couvrir. Avec un traitement plus court, environ quinze jours, si après plusieurs essais infructueux, il y avait tout de même un coït, celui-ci n'était pas fécondant. Si le traitement ne durait que huit jours ou moins, la conception restait possible, mais à terme la portée était moins nombreuse et les petits étaient fragiles, ne survivant pas toujours.

Riddle parvint également chez des pigeons à empêcher l'ovulation en leur donnant de petites doses d'Insuline.

Ces résultats remarquables furent confirmés par Abel en Amérique ; expérimentant sur l'animal, il constata après injection d'Insuline une prolongation très sensible des intervalles de l'œstrus, une diminution du nombre des follicules et une augmentation du nombre des corps jaunes.

CONCLUSIONS

Nos conclusions seront d'autant plus brèves que nous nous sommes étendus assez longuement sur la constatation des faits qui leur servent de bases.

Pénétré des disciplines de la méthode expérimentale et connaissant les critiques répétées qui ont été adressées à l'administration *per os* de l'Insuline, nous nous sommes appliqué à ne rechercher que des faits, sans les accompagner d'aucune interprétation, faisant nôtre cette pensée de Claude Bernard : « quand le fait que l'on rencontre est en opposition « avec une théorie régnante, il faut accepter le fait et aban- « donner la théorie, lors même que celle-ci, soutenue par de « grands noms, est généralement adoptée. »

Il nous a personnellement été donné de constater l'activité de l'Insuline administrée par la voie buccale à une époque où la théorie dominante la faisait détruire par les sucs digestifs. Cette théorie est maintenant presque complètement abandonnée, depuis que Fischer et Noble, puis Best, Scott et Kozuka ont démontré que de l'Insuline donnée par la bouche à des diabétiques se retrouvait dans leur urine qui normalement n'en contient pas. L'on a alors objecté à l'administration *per os* de l'Insuline que celle-ci serait inactivée par les sucs digestifs, mais quelles sont les limites de cette inactivation hypothétique ? et ne s'agirait-il pas plutôt d'une invisibilité à nos méthodes d'investigation, qui malgré tout ne sont encore que fort grossières à côté des merveilleuses actions et réactions qui se produisent dans le corps humain. Nous inclinons fortement à penser comme A. Carrel que « l'impossibilité de définir une chose ne signifie pas sa non-

« existence ; lorsqu'on navigue dans le brouillard les rochers « invisibles sont néanmoins présents. »

Nous pensons de même que l'Insuline même invisible est présente, et c'est à démontrer que de sa présence l'on pouvait conclure à son efficacité que nous avons consacré cette thèse.

Le fait que depuis plus d'un demi-siècle, pour ne pas remonter au delà de la thèse de Young, de nombreux auteurs ont amélioré les symptômes cliniques de leurs malades, les rendant même aglycosuriques, comme l'ont fait Ausset, Vanni et Burzagli, Torup, von Thesen, Laffite, Rennie et Fraser, avec des extraits pancréatiques pris par la bouche, donne déjà à penser que ces extraits ne sont pas dénués de toute activité.

Une démonstration peu contestable de cette activité, quoique généralement ignorée, a été faite en 1921, par les pères de l'Insuline, Banting et Best, dans le même article de *The Journal of Laboratory and Chimical Medicines*, où ils communiquaient pour la première fois l'efficacité de leur extrait pancréatique qui devait se nommer l'Insuline ; leur graphique que nous avons reproduit page 24 est probant à cet égard.

Depuis ces quinze ans, l'activité de l'Insuline par la voie digestive a été retrouvée par de nombreux auteurs dans les pays les plus divers ; Fornet et Christensen, Rosler, Lévy et Cordier, Miller, Giuliani, Guido Taccani ; certains comme Bernard et Strauch, allant même jusqu'à faire mourir avec tous les signes d'hypoglycémie classiques l'animal d'expérience chez lequel ils avaient introduit l'Insuline par une fistule de Thiry.

Pour poursuivre notre étude, nous avons cherché un moyen pharmacologique d'éviter estomac et duodénum : les pilules avec excipient bilié, en application de la méthode de Besredka ont répondu à notre but ainsi que le prouvent nos radiographies qui les montrent déjà largement avancées dans leur transit duodénal.

Le dosage de ces pilules a été fait selon une méthode chimique originale communiquée dès 1927 par W. Fornet et E. Christensen au Congrès Pharmacologique de Wurzbourg ; avec ce matériel nous avons montré que, à la condition d'être patient et persévérant, très persévérant, l'Insuline donnée par la voie buccale produisait les mêmes phénomènes que celle administrée par les voies parentérale ou intraveineuse avec cette différence toutefois que les effets de son action étant plus tardifs à se manifester duraient plus longtemps, ce qui n'est somme toute que la transposition en biologie du principe de mécanique bien connu : ce que l'on perd en vitesse est regagné en force.

Nous avons vu que :

Tout comme l'Insuline injectée, l'Insuline buccale fait apparaître dans l'urine des sujets une substance lévogyre qu'il ne nous paraît pas trop hasardé de croire être l'Insuline elle-même ;

tout comme avec l'Insuline injectée, une cure d'Insuline *per os* brusquement interrompue fait apparaître une glycosurie temporaire dans une urine jusque-là aglycosurique ;

tout comme l'Insuline injectée, l'Insuline absorbée par la voie digestive enrichit le foie et les muscles en glycogène ;

tout comme l'Insuline injectée, l'Insuline prise par la bouche peut provoquer de l'hypoglycémie chez l'homme, mais alors que cette manifestation est presque instantanée en cas d'injection intraveineuse, il faut avoir la patience de l'attendre six à huit heures en cas d'absorption orale ; c'est à cause de ce long délai que ce phénomène a échappé à beaucoup de chercheurs ;

tout comme l'Insuline injectée, l'Insuline donnée par la bouche modifie, et dans le même sens, les symptômes cliniques de certains cas pathologiques ; nous avons étudié cette action successivement dans des cas de vomissements acido-acéto-

niques chez des nourrissons (Miralbell), dans des cas d'amaigrissements pathologiques (Moewes ; Freud, 77 cas), dans des cas d'hyperglycémie, où nous avons rapporté les remarquables études de Guido Taccani, de Milan, qui eut le courage et la persévérance d'étudier les mêmes malades pendant des années, faisant chaque jour à chacun un dosage de la glycémie et cinq dosages ou recherches de la glycosurie, soit pour les quatre malades suivis, 720 analyses par mois, 8.760 analyses dans l'année. C'est là un travail devant lequel nous pensons que chacun doit s'incliner et dont les résultats nous paraissent difficiles à contester.

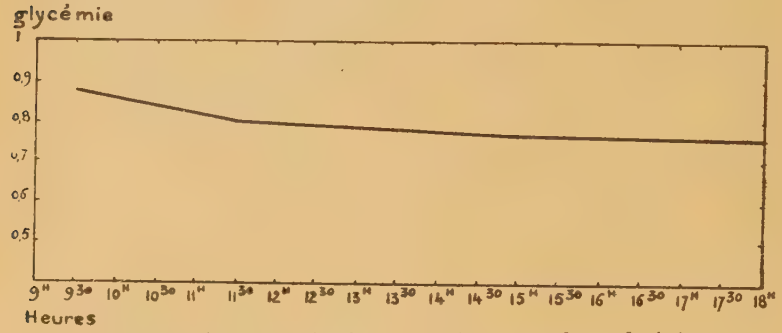
Nous avons ensuite rapporté des observations où l'action de l'Insuline buccale peut se mettre en parallèle à celle de l'Insuline injectée dans des cas de glycosurie, les plus faciles et les plus rapides à constater, dans des cas d'affections vasculaires, où le long délai nécessaire pour constater un résultat favorable peut s'expliquer par le rôle de l'Insuline dans le métabolisme des lipoïdes, dissolvant les dépôts de cholestérine des parois vasculaires, dépôts générateurs de la sclérose artérielle.

Nous avons terminé notre exposé en évoquant les travaux de Vogt sur l'action bienfaisante de l'Insuline buccale sur les dysménorrées et sur l'action stérilisante mise en évidence, tout d'abord avec l'Insuline *per os* qui a fait, cette fois, œuvre originale confirmée postérieurement par l'action de l'Insuline en injections.

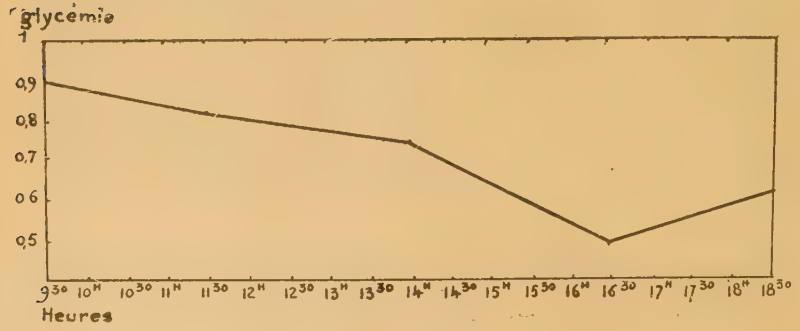
Toutefois nous ne voulons en rien exagérer ni, passant d'un extrême à l'autre, dire que l'Insuline buccale est capable de tout alors qu'autrefois on ne la croyait capable de rien.

Dans notre esprit, l'action de l'Insuline buccale est une action certaine, modérée et moyenne, qui peut très objectivement se traduire par la place que sa courbe occupe dans les quatre graphiques suivants, montrant successivement l'effet hypoglycémiant :

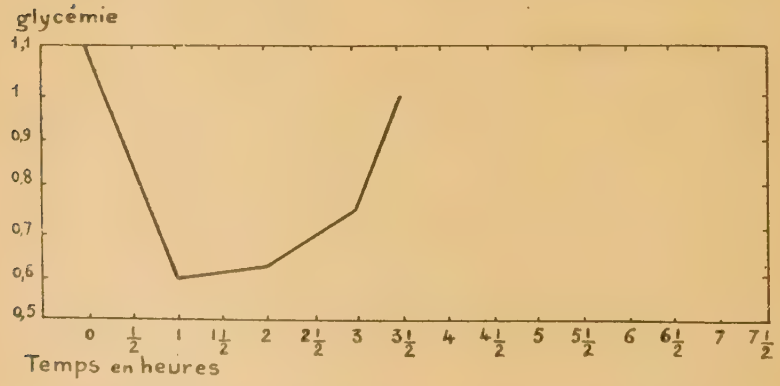
1° du jeûne simple ;
2° de l'Insuline buccale.
3° de l'Insuline administrée en injection sous-cutanée ;
4° de l'Insuline administrée en injection intra-veineuse.



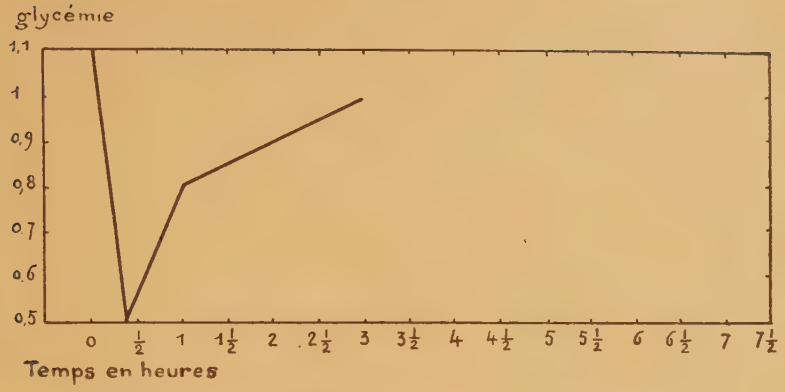
Hypoglycémie causée chez un sujet normal par le jeûne seul (Graphique de notre expérience N° 5, p. 61).



Hypoglycémie causée chez un sujet normal par l'Insuline administrée par la voie buccale (Graphique de notre expérience N° 5, p. 61).



Hypoglycémie causée chez un sujet normal par l'Insuline administrée par voie sous-cutanée, d'après P. Mauriac in Aubertin : « l'Insuline ».



Hypoglycémie causée chez un sujet normal par l'Insuline administrée par voie intra-veineuse, d'après Bodansky, Simpson et Nabb.

Pour terminer, nous répéterons que l'Insuline administrée par la voie digestive a une activité moyenne mais certaine, démontrée par les faits, et à ceux qui les contesteraient, nous poserions la question :

« Est-ce une raison de nier un fait si les conséquences que « d'autres en peuvent tirer vous déplaisent ? »

Vu : le Président de la thèse,
M. BAUDOUIN.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Abel (J.). — *Proc. Nat. Acad. Sciences*, 12, 1926, 132-136.

Allen (E.), Pratt (J. P.), and Doisy (E. A.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 85, 1925, 399.

Aschheim (S.), und Zondek (B.). — *Klin. Woch.*, 7, 1928, 1404 *bis*, 1457.

Arthus. — Précis de physiologie. Paris, Masson, édit., p. 258, 290.

Aubertin. — L'Insuline. Paris, 1926, Doin, édit.

— L'Insulinothérapie en dehors du diabète, XXI[e] Congrès de Médecine, 1930. Masson, édit.

— La Nutrition, 1931, 1-63.

Aussat. — *Semaine Médicale*, 15, Paris, 1895, 376.

Azerad et Nigay. — Cirrhoses hépatiques et diabète sucré. *La Pratique Médicale française*, n° 4, avril 1928.

Banting (F. G.) et Best (C. H.). — *Journ. of Laborat. a Clin. Med.* 7, 1921-1922, 464-472.

Battistini (F.). — *Therap. Monatsh.*, 7, 1893.

Berkeley (W. N.). — *Medical Record*, 91, 1917, 355-357.

— *American Medicinè*, 28, 1922, 317-322.

Bernhardt (H.) et Strauch (C. B.). — *Ztschr. f. klin. Med.*, 104, 1926, 767-775.

Bernstein (J.). — *British Medical Journal*, 1925, 844.

Best (C. H.), Smith (R. G.) et Scott (D. A.). — *American Journal of Physiol.*, 68, 1924, 161-182.

Besredka. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1919, t. XXXIII, p. 557-882.

— Immunisation locale. Pansements spécifiques. Paris, 1925, p. 152.

— Immunisation locale de l'intestin. Paris, *Presse Médicale*, n° 78, du 26 sept. 1936, p. 1497.

Biedl (A.), et Offer (Th. R.). — *Wien. Klin. Woch.*, 20, 1907, 1530-1532.

Bier (A.). — *Münch. Med. Woch.*, 76, 1929, 1027-1035.

Bikel (A.) et Collazo (J. A.). — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1923, n° 45.

Blancardi. — Exercice musculaire et sensibilité à l'insuline. Thèse de Toulouse, 1932.

Blotner (H.) et Murphy (W. W.). — *Journal American Medecine Association*, 92, 1929, 1332-1336.

Blum (L.). — C. R. Société de Biologie, 1924, XCI, 199.

Blumenthal (F.). — Ztschr. f. diät. u. phys. Therapie, 1, 1928, 250-258.

Boehm (R.) et Hoffmann (F. A.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 8, 1878, 375-445.

Bormann (W.). — *Wien. Med. Bl.*, 18, 1895, 663-664.

Boyer (G.). — *Bulletin de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris*, 22 octobre 1926.

Brems (A.). — *Acta medica scandinavia*, 63, 1926, 431.

Breüer (S.). — *Münch. Med, Woch.*, 76, 1929, 741-742.

Baudouin. — Etudes sur les glycémies. La glycémie des Hépatiques. Thèse Paris, 1908.

— Méthode de dosage de la glycémie.

Banting, Mac Leod, Best and Collip. — *Journal of Metabolic Research*, 1922, 2, 136.

Bernard (Claude). — Introduction à l'étude de la Médecine expérimentale, Paris, 1865, 1re partie, chap. II, Delagrave, édit.

Buerger. — Rapport sur le Congrès des Métabolismes de Vienne. *Klinische Wochenschrift*, 1932, p. 1933.

Buerger (M.). — *Verh. d. deutschen gesellschaft für innere medizin Wiesbaden*, 1932, p. 456 et suiv.

Burger (M.) und Kramer (H.). — *Klin. Woch.*, 8, 1929, 620.

Burger. — Action du travail sur la glycémie. *Arch. f. experiment. Path. und Pharm.*, 1920, p. 87.

Burger et Martens. — La Glycémie et le travail musculaire. *Klinische Wochenschrift*, n° 41, octobre 1924, p. 1860.

Burkey et Marjorie Brew. — *Journal of the American Pharmacentical association*, déc. 1934 p. 1217 à 1219.

Caceiri. — Variations du sucre sanguin après fatigue musculaire. *Rassegna di terap. e. path. clin.*, août 1929, p. 484 à 493.

Cammidge (P. J.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 83, 1924, 1423 *bis*, 1426.

— *British Medical Journal*, 1925, 1216-1218.

Campbell. — *The Lancet*, 1923.

Cantacuzène et Panaitescu (V.). — Paris, C. R. de la Société de Biologie, 1925, t. XCII, p. 1138.

Capparelli (A.). — *Biol. Zentralbl.*, 12, 1892, 606-608.

Carrasco Formiguera. — *British Medical Journal*, 1925, n° 3378, p. 552.

Chabanier (H.), Lobo-Onell (C.) et Lebert (M.). — *La Vie Médicale*, 10, 1929, 521-523.

Chabrol. — Nutrition, 1931, 1, 43.

Chabrol et Hebert. — L'Insuline dans les cirrhoses du diabète *Paris Médical*, 16 mai 1925.

Caizzona. — *Riv. de Pathol. Sper.*, 1928, III, 243.

Carnot. — Opothérapie. Paris, 1910, p. 195, *in Traité de médecine et de thérapeutique.*

Carrel (A.). — L'Homme, cet inconnu. Paris 1935, Plon, édit.

Chaikoff (J. L.), Macleod (J. J. R.) und Markowitz. — *Jour. of Biol. Chem.*, 63, 1925, p. lxxi-11.

Christensen (E.). — *Münsch. Med. Woch.*, 75, 1928, 1883.

Clough (H. D.), Stokes (A. M.), Gibbs (C. B.), Stone (N. C.) et Murlin (J. R.). — *Journ. Biol. Chem.*, 55, 1923, p. xxx.

Collazo, Haendel et Rubino. — *Klinische Wochenschrift*, 1924, n° 8.

— *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1924, n° 25.

Collazo, Rubino et Ravella. — *Klinische Wochenschrift*, 1928, n° 4.

Cluzet. — Précis de Physique Médicale, 3e édit. Doin, Edit., Paris, 1929, p. 56.

Collip (J. B.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 63, 1923, 391.

Cowless (W. N.). — *The Boston Med. Journ.*, 164, 1911, 921 *bis*, 922.

Crofton (W. M.). — *Dublin. Journ. Med. a Surg.*, 129, 1910, 332-336.

Diamare (V.). — *Archivio di Fisiologia*, 22, 1924, 141-157.

Dingemanse (E). — *Verh. d. Deutschen Pharmak Gesellschaft*, 1927.

Delezenne. — *Presse Médicale*, 1923, II, 923.

Dohrn (D.) und Faure (W.). — *Klin Woch.*, 7, 1928, 943.

Doisy (E. A.), Somogyi (M.), et Shaffer (P. A.). — *Journ. Biol. Chem.*, 55, 1923, p. xxxi.

Dunner (L.) und Dohrn (D.). — *Münch. Med. Woch.*, 75, 1928, 974.

Dudley (H. W.). — Préparation of the International Standard Insuline. Société des Nations, III, Health 1926, III, 7. Chez Pedone, à Paris.

— *Biochem Journ.*, 17, 1923, 376.
Dunn (W.). — *Brit. Med. Journ.*, 1925, 680.
Epstein (A. A.) et Rosenthal (N. E.). — *Journ. Med. Ass.*, 84, 1924, 14 Juni.
Fabre (Philippe). — Propriétés optiques des liquides et leurs applications biologiques, dans *Leçons de Physico-Chimie*, Paris, 1930, Masson, édit.
Faure (W.). — Voir Dohrn et Faure et Scoeller et Faure.
Fisher (N. F.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 67, 1923-1924, 65-71.
Fisher (N. F.), Noble (B. E.). — *Ibid.*, 67, 1923-1924, 72.
Formiguera (C.). — *Rev. Med. di Barcelona*, 1925, Juli.
Fornet. — *W. Wien. Med. Woch.*, 1926, n° 2.
— *The Lancet*, 209, 1928, 146.
— Publication de la Société Allemande de Pharmacologie, 1927, 93-96.
— *Concours Médical*, Paris, 30 janvier 1927.
— Offener Brief an Herrn Professor R. Koch, Frankfurt. a. Main. *Deutsche Aerzte-Zeitung*, 4, 1929, n° 180.
Fornet (W.). et Christensen (E.). — *The Lancet*, 207, 1926, 49.
Fornet (W.). — L'Insuline inconnue. Munich, 1929.
— La Légende de l'Insuline. Paris, *Progrès Médical*, n° 20, 1925.
— Interne Insulinothérapie. *Gross Berliner Artzteblatt*, n° 24. 1925.
Fornet et Christensen. — Réaction paradoxale de l'insuline. *Schweizerische Med. Wochenschrift*, n° 10, 1926.
Fornet. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1921, t. XXXV.
Folin (D.) et Wu (H.). — *The Journal of biological Chemistry*, 1920, vol. 41.
Fornet. — *Presse Médicale*, 22 mars 1930.
Forschback (J.). — *Deutsch. Med. Woch.*, 35, 1909, 2053.
Freud (P.). — *Wien. Med. Woch.*, 79, 1929, 1171-1175.
Fricke (G.). — *Klin. Woch.*, 5, 1926.
Garrelon et Santenoise. — *Presse Médicale*, n° 91, 12 novembre 1930.
Ghesquier (G.). — L'insuline par la voie buccale. Lille, 1928.
Gigon (A.). — *Klin. Woch.*, 2, 1923, 1670.
Giuliani (G). — La Diagnosi. Rome. 1935, vol. XV, fasc. IV, p. 1 à 23.
Glaser (E.) und Halpern (G.). — *Biochem Ztschr.*, 177, 1926, 196-205.
Goetzky. — *Zeitung für Kinderheilklinick*, 1920, XXVII, 195.
Goldscheider. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1894.

Hachen (D. S.) and Mills (C. A.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 65, 1923, 395-402.

Hahn (A.). — Lettre ouverte au Comité de l'insuline. *Das Tagebuch*, 10, 1929, 1558-1561.

Hagedorn et Jensen. — *Biochemische Zeitschrift*, B 135, 1923.

Halé (W.). — *Brit. Méd. Journ.*, 4 mars 1896.

Harrower (H. R.). — *Amer. Medicine*, 30, 1924, 584-586.

— *Medical Record*, 85, 1914, 1112-1116.

Hecht (P.) und Bonem (P.). — *Klin. Woch.*, 6, 1927, 72-73.

Hédon (E.). — *Archives de physiologie*, 18, 1921, 213.

Hédon. — Précis de Physiologie, 10e édit. Paris, 1929, p. 136. Doin, édit.

Hammann et Hirschmann (I.). — John Hopkins Hospital. Baltimore, 1929, XXX, 304.

Harrower (H. R.). — The oral administration of Adrenaline. New-York, 1916.

Hale-White. — *British Medical Journal*, 1893, S. 452.

Heubner (W.). — *Münch. Med. Woch.*, 72, 224-245.

Hedvall (E.). — *Acta Med. Scandinavia*, 62, 1925, 334-349.

Hemmeter (J. C.). — *Arch. f. Verd. Krkh.*, 43, 1928, 182-196.

Hollins (Th. J.). — *Brit. Med. Journ.*, 1925, 503-504 et 946-947.

Houssay (B. A.), Lewis (J. T.) et Foglia (V. G.). — C. R. Société de Biologie, 101, 1929, 241-245.

Jongh (S. E. de). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 68, 1924, 2115-2122.

Katsube, Professeur à Tokio. — *Archiv für Verdauungskrankheiten*, Heft 5/6, 1927.

Kleiner und Meltzer. — *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 12, 1914-1915, 58.

Karelitz (S. P.), Cohen et Hesder (S. D.). — *Archives Int. Méd.*, 1930, XLV, p. 546 et 690.

Knorr. — *Magyar Orvos*, n° 22, 1929.

Kolta (E.) und Pogany (J.). — *Klin. Woch.*, 8, 1929, 937.

Kozuka (K.). — *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, 9, 1927, 130-148.

Labbé (M.). — Le traitement du diabète. Paris, 1926. Masson, édit.

La Barre (J.). — Diabète et insuline. Paris, 1933. Masson, édit.

La Barre (J.) et Booleman (G.). — C. R. Société de Biologie, 1931, CVIII, 227.

La Barre (J.) et Stiel (E. V.). — C. R. Société de Biologie, 1929, CII, 340.

Labbé (M.), Boulin, Azérad, Besançon (Justin) et Simonnet. — Société Médicale, 28 février 1930.

Labbé (M.), Boulin, Azérad et Uhry. — Société Médicale, 27 mars 1931.

Laffite. — Société Médicale des Hôpitaux, 1903.

Laguesse (E. G.). — C. R. Soc. de Biologie, 44, 1893.

Langecker (H.). — *Deutsch. Med. Woch.*, 51, 1925, 162.

Lancereaux (M.). — *Bull. de l'Académie de Médecine*, 23 juin 1904.

Lauritzen. — *Deutsch. Med. Zeitg.*, 63, 1897.

Lépine (R.). — *Revue de Médecine*, 20, 1900, 595-919.

Lasch und Brugel. — *Wien. Klin. Woch.*, 1926, S. 1927.

Lesné. — De l'Administration de l'adrénaline par la voie digestive. *Bullet. et Mém. de la Sté de Médecine des Hôpitaux de Paris*, 1920, 30, X, p. 800.

Lesné (L.), Dreyfus. — De l'adrénaline en ingestion. C. R. Sté de Biologie, Paris, 1924, XC, 389-392.

Lévy (M.) et Cordier (P.). — C. R. Société de Biologie, 92, 1925, 248.

Loeper (M.), Lemaitre (A.) et Ravier. — *J. Soc. Méd. Hôpitaux*, v. 20, juin 1928.

Lungwitz (H.). — *Fortschr. d. Med.*, 1924, nr. 10-11.

Mac Leod et Orr. — The principles involved in the Bio Assay of Insulin. Société des Nations, C H 398, Health organisation, Genève, avril 1926.

— *Journ. Lab. and Clin. Medicine*, 1924, IX, 591.

Mac Leod. — Carbonhydrates Métabolisme and Insulin. Londres, 1926.

Mac Cornick, Mac Leod, Noble et O'Brien. — *Journ. Physiol.*, 1923, 234.

Mackenzie. — *Bristish Medical Journal*, 1893, I, S. 579.

Marks (H. P.). — The Biological Assay of Insulin. Préparation in comparison with a stable standard. Société des Nations, Health organisation C H 398, Genève, avril 1926.

Mauriac (P.) et Aubertin (E.). — *Presse Médicale*, 1926, XXXIV, 1633 ; 1929, XIX, 440.

— C. R. Société de Biologie, 1928, XCVIII, 233.

Mauriac (P.). — *La Presse Médicale*, 1932, XL, 1021.

Maxwell (L. C.), Blatherwick (N. R.) and Sansum (W. D.). — *Amer. Journ. Physiol.* 69-70. 1924, 351-357.

Mehring (J. v.). und Minkowski (O.). — *Arch. f. exp. Path. u. Therap.* 26, 1890, 371.

Menninger (W. C.) — *Arch. of Intern. Med.*, 1927, 701-714.
Meyer (J. de). — *Archivio di Fisiologia*, 7, 1909, 96-99.
Miller (H. R.). — *Arch. f. Intern. Méd.*, 38, 1926, 779-784.
Minkowski (O.). — *Münch. Med. Woch.*, 76, 1929, 311.
Minkowski (M.). — *Beitrage z. Clin. Chirurg.*, 1926, LXXXVI, 195.
Moewes (C.). — *Klin. Woch.*, 6, 1927, 1804.
Morton (R. A.). — The application of absorption spectra to the study of vitamines and hormones. Aldane Hilger, 98, Kingsroad, London N. W.
Mestrezat. — Techniques courantes de Chimie Clinique, Paris, 1930.
Mosse. — *Semaine Médicale*, 16, 1896, 338.
Mouzon (J.). — *Presse Médicale*, 22 mars 1930.
Miralbell. — *Annales de l'Hôpital Sainte-Croix et Saint-Paul*, Barcelone, 15 septembre 1928, p. 276-290.
Mozis (Silvio). — Contribution à l'étude des rapports du foie et du diabète. Thèse Paris, 1935.
Murlin (J. R.). — *Endocrinology*, 7, 1923, 519-535.
Murlin (J. R.) and Kramer (B.). — *Journ. Biol. Chemistry*, 27, 1916, 517-538.
Murlin (J. R.) and Sutter (C. C.), Allen (R. S.) and Piper (H. A.). — *Endocrinology*, 8, 1924, 331-339.
Murlin and Kramer. — *Journ. Biol. Chemistry*, 1913, 15, 365.
Mukherjee. — *Journ. of Physiology*, 1930, XX, 182.
Myers. — Effets de l'ovariectomie bilatérale chez le chat sur la sensibilité à l'Insuline. *Annales Journ. of Physiology*, août 1929, p. 610-617.
Nitzescu et Secareanu. — *Bulletin de la Soc. de Chimie Biologique*, 8, 325 et 8, 383.
Noorden (von). — Sur le diagnostic précoce du diabète. *Semaine médicale*, 1895, p. 167.
Opie (E.). — Disease of the pancreas ; its cause and nature, Philadelphia, 1910.
Paulesco (N. C.). — Arch. Intern. de physiol., 15, 1921, 85 *bis*, 109.
Pautrier (L.) et Ullmo (M. A.). — Cahiers de la Soc. de Dermatologie. Strasbourg, mai 1928.
Paycheri (A.). — Etude critique et expérimentale sur l'absorption de l'adrénaline par la voie digestive, in-8°, Paris, 1922.
Penson (J.) et Wohl (J.). — Recherches sur l'Hypoglycémie

post-Insulinique. *Presse Médicale* du 12 janv. 1935, p. 63.

Penau et Blanchard. — *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1935, vol. 17, p. 118 et suiv.

Penau et Simonet. — *Presse Médicale*, 1923, II, 872.

Petit de la Villeon. — Soc. de Médecine de Paris, v. II, février 1927.

Pfluger. — *Plügers Arch. für d. ges. physiol.*, 1905, 108-123 ; 1907, 118, 265-267 und 466 ; 1907, 119, 24 ; 1908, 124, 1.

Piazza (V. C.). — L'insulina atossica nel diabete mellito. Palermo, 1924, Cultura Medica, Editrice.

Priesel (R.) und Wagner. — *K. Dtsch Med Woch.*, 51, 1925, 1171.

Pratt (J. H.). und Spooner (L. H.). — *Arch. Int. Méd.*, 7, 1911, 665.

Ralfe. — Report of the London Hosp., *Clin. Journ.*, 1893, 10 août.

Rathery, Kourilsky et Laurent (Y.). — C. R. de l'Académie des Sciences, 23 juil. 1928, t. XCIX, p. 255.

Rathery (F.) et Conte (M.). — *Paris Médical*, n° 34, août 1935, p. 139.

Rathery. — Le diabète sucré. Paris, 1922.

Raven (O. M.). — *The Lancet*, 204, 1923, 1082-83.

Rennie (J.) and Fraser (Th.). — *The Biochem. Journ.*, 2, 1907, 7-19.

Rieuman. — Chirurgie de l'ovaire au cours de l'hystérectomie. Paris, 1934, Maloine, édit., p. 126 et suiv.

Richter (P. F.). — *Dtsch. Med. Woch.*, 53, 1927, 2012.

Robertson Young (R.). — Thèse Glasgow, 1895.

— *British Médical Journal*, 28 mars 1925, p. 632.

Roger, Widal, Teissier. — Nouveau Traité de Médecine, f. III. Paris, Masson, édit.

Rösler (O). — *Med Klin.*, 21, 1925, 1000 1001.

Rosenberg (M.). — *Klin. Woch.*, 7, 1929, 1394.

Salen (E.). — *Acta Medica Scand.*, 60, 1924, 74.

Schafer (E. A.). — The Endocrine Organs. London, 1916, Longmans, Green and C°.

Schneller (P.). — *Mon. f. Geburtsh. u. Gyn.*, 77, 1927.

Schoeller (W.) and Faure (W.). — *Med. Mitteil.*, 1, 1929, 66-69.

Schrumpf-Pierron (P.) et Pagnier (A.). — *Sciences Médicales*, v. 15, avril 1924.

Scott (E. L.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 29, 1911-1912, 306 *bis*, 310.

Sandmeyer. — *Zeitschrift für Biol.*, 1894, 1, 5, 579.
Sendrail (M.) et Blancardi. — Action du travail musculaire sur la sensibilité à l'Insuline. C. R. de la Société de Biologie, Paris. 23 juin 1932, t. CX, p. 1.190.
Sendrail. — L'épreuve de tolérance à l'Insuline. *Ann. de Médecine*, mars 1930, t. XXVII, n° 3, p. 289.
Sendrail (M.) et Blancardi. — Les Insulinémies de fatigue. *Paris Médical*, 31 mars 1934.
Serono (Cesare). — *Rassegna di Clinica*, 1923, 22 sept. 1912, p. 199.
Sézary (A.). — Les méthodes de Laboratoire en Dermatologie. Paris, Masson, édit., 1932, p. 133.
Shone (H. A.) und Waldo (J. H.). — *Journ. Biol. Chem.*, 58, 1923-1924, 731-736.
Sibley (W. K.). — *Brit. Méd. Journ.*, 1893, 579-580.
Simonnet. — *Progrès Médical*, n° 50 du 11 déc. 1935, p. 2052.
— Conférence sur l'Insuline. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, t. VI, n° 1, janvier 1924.
Singer. — *La Vie Médicale*, 10 octobre 1933.
Singer (W.). — *Hebdomadaire médical Suisse*, 1926, 808-810.
Spillmann. — *Semaine Médicale*, 16, 1896, 338.
Staub (H.). — *Zeitung für Klin, Medizin.*, 1921, XCX, 44 et 1926, CIV, 587.
Stephan (R.). — *Münch. Med. Woch.*, 76, 1929.
Strouse (S.) and Schultz (O.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 80, 1923, 1592-1596.
Taccani (G.). — *Pensiero medico*, Milan, fasc. 12, décembre 1935, p. 404 à 411.
Telfer. — *Brit. Med. Journ.*, 1923, 715.
Thesen. — *Hospitals Tidende*, II, 1897, 361.
Thepenier. — Les sucres du sang. Thèse Paris, 1924.
Thiroloix. — *Presse Médicale*, 1923, II, 872.
Thoinot (M.). et Delamare (G.) *Presse Médicale*, 12, 1904, 491-493.
Tichy (Fr.). — *Praticky Lékar*, 1924, n° 11.
Torrey (E. W.). — *Amer. Journ. Electrother. and Radiol.*, 41, 1923, 319-323.
Torup. — *Norsk. Mag. for Lâgevid*, 1897.
Traugott (K.). — *Klinische Wochenschrift*, 1922, I, 892.
Trousseau (A.). — Traité de Thérapeutique, Paris, 1867.
Umber. — *Dtsch. Med. Woch.*, 52, 1926, 1937.
Vaillant (L.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, t. XXXVI, p. 149.

Vanni e Burzagli. — *La Settimana médicale*, 23, 1896.
Vogt (E.). — *Med. Klin.*, 22, 1926, Nr. 25.
— *Med. Klin.*, 25, 1929, 1163-1164.
— *Med. Mitteil*, 1, 1929, 50.
Vincent (L.). — The Administration of suprarenal capsules by the mouth. *Proc. physiol. Society. Londres*, 1898, Pl. I-VII.
Vogt. — *Medizinische Klinisch*, Vienne, n° 29, juin 1928.
— *Medizinische Klinisch*, n° 25, juin 1928.
— Insuline et Ovaire *Zeitschrift für Gynäkologie*, 19 mars 1924, p. 719.
— Stérilisation par l'Insuline. *Mediz. Klin. Wochenschrift*, 15 avril 1927, p. 557.
— Ovaire et Insuline. *Deutsche Mediz. Wochenschrift*, 27 avril 1928.
Wagner (R.). — *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, 25, 1921, 361.
Wallgren (A.). — *Münch. Med. Woch.*, 71, 1924, 10-11.
Wallis, Mackenzie (R. L.). — *The Lancet*, 203, 1922, 1158 *bis*, 1161.
Weiss (St.) Pogany (J.). — *Ztschr. f. exp. Med.*, 50, 1926, 786-794.
White, Hale (W.). — *Brit. Med. Jour*, v, 4 mars 1896.
Winter (L. B.). — *Journ. Physiol.*, 58, 1923, 18-21.
Wood. — *British Medical Journal*, 1893, I, S. 63.
Young, Robertson (R.). — *Brit. Med. Journ*, 1925, 632.
Zanoni (G.). — *Opoterapia*, mars 1925, n° 1.
Zinsser (F.). — *Dtsch. Arch. f. klin. Med.*, 152, 1926, 220 *bis*, 226.
Zondeck (B.). — *Klin. Woch.*, 7, 1928, n° 11.
Zuelzer (G.). — *Ztschr. f. exp. Pathol. u. Ther.*, 5, 1908-1909, 307.
Zunz et La Barre (J.). — *Bull. Académie royale de Belgique*, 1928, VIII, 5e s., 801.
— *Arch. int. Physiol.*, 1929, XXI, I.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 15

CHAPITRE I. — *Historique* 17

CHAPITRE II. — *Pharmacologie* 30

CHAPITRE III. — *Preuves physiques* 40

CHAPITRE IV. — *Preuves chimiques* 48

CHAPITRE V. — *Preuves biologiques* 53

CHAPITRE VI. — *Preuves cliniques* 68

§ 1. Vomissements acido-acétoniques 69
§ 2. Cures d'engraissement 70
§ 3. Hyperglycémies et glycosuries 78
§ 4. Altérations de la circulation sanguine 94
§ 5. Actions diverses 101

CONCLUSIONS 106

BIBLIOGRAPHIE 113

2414. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-1937